

IST  
DIE RETINOPATHIA DIABETICA  
ORGANSPEZIFISCH?

Susanne Lund

Diss. München  
1984





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus dem Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-  
Universität München

Direktor: Professor Dr.med. Max E d e r

IST DIE RETINOPATHIA DIABETICA ORGANSPEZIFISCH ?

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig-Maximilians-Universität  
zu München

vorgelegt von  
Susanne LUND, München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.M.EDER

Mitberichterstatter: Prof.Dr.M.EDER

Dekan: Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen  
Prüfung: 19. Juni 1984

-----

Meinen lieben Eltern



## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                       | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| I. EINLEITUNG                                                         | 1     |
| 1.1. Mikroangiopathie                                                 | 3     |
| 1.2. Altersmanifestation und Ätiologie                                | 5     |
| II. KLINISCHE UND HISTOPATHOLOGISCHE BEFUNDE BEI<br>DIABETES MELLITUS |       |
| 2.1. Retinopathia diabetica (Rd)                                      | 8     |
| 2.1.1. Stadieneinteilung der Rd                                       | 22    |
| 2.1.2. Histopathologische Befunde<br>bei Rd                           |       |
| 2.2. Diabetische Nephropathie                                         | 29    |
| 2.2.1. Histopathologie der<br>Nephropathie                            | 29    |
| 2.2.2. Mikroaneurysmen in Glomerula<br>bei Dm                         | 33    |
| 2.3. Neuropathie, Encephalopathie                                     | 34    |
| 2.4. Cardiopathie                                                     | 36    |
| 2.5. Myopathie                                                        | 36    |
| III. FRAGESTELLUNG DER ARBEIT:<br>IST DIE RD ORGANSPEZIFISCH ?        |       |
| 3.1. Untersuchungsmethodik                                            | 41    |
| 3.1.1. Perfusions-Technik                                             | 42    |
| 3.1.2. Standardfärbungen                                              | 45    |
| 3.1.3. Perfusions-/Digestions-Technik                                 | 46    |
| 3.2. Untersuchungsmaterial                                            | 49    |

|                                                              | Seite |
|--------------------------------------------------------------|-------|
| 3.3. Untersuchungsergebnisse                                 | 60    |
| 3.3.1. Auge                                                  | 60    |
| 3.3.2. Hirn                                                  | 65    |
| 3.3.3. Niere                                                 | 68    |
| 3.3.4. Herz                                                  | 70    |
| 3.3.5. Muskel                                                | 77    |
| IV. BESPRECHUNG DER BEFUNDE                                  | 78    |
| 4.1. Organspezifität der Rd-Befunde ?                        | 86    |
| 4.2. Korrelation der Rd mit anderen<br>Gefäßabschnitten      | 88    |
| 4.3. Diabetesspezifität der Gefäßbefunde ?                   | 88    |
| 4.4. Diskussion der Untersuchungs-Methodik                   | 89    |
| 4.5. Warum treten Mikroaneurysmen nur in<br>der Retina auf ? | 90    |
| V. SCHLUSSFOLGERUNG                                          | 94    |
| VI. ZUSAMMENFASSUNG                                          | 95    |
| VII. LITERATURVERZEICHNIS                                    | 95    |
| VIII. GESAMTTABELLEN DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE             | 105   |

Ist die diabetische Mikroangiopathie des Auges organspezifisch ?

## E I N L E I T U N G

Die Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) und ihre Komplikationen gehören zu den häufigsten Erkrankungen der zivilisierten Welt. In der Bundesrepublik Deutschland müssen wir heute mit 1 bis 3 %, unter Einbeziehung der Dunkelziffer mit ca. 3 bis 5 % Diabetikern rechnen (SCHLIACK, 1971).

Der Diabetes ist eine Erkrankung, deren erste Beschreibung seiner klassischen Symptome wie Polydipsie, Polyurie, Kräfteverfall und Gewichtsverlust sich bereits im ägyptischen Papyrus EBER's 1500 v.Chr. findet. Im 2. Jahrhundert n.Chr. gab ARETAEUS von CAPPADOKIEN (PAPASPYROS, 1964) der Krankheit den Namen Diabetes (= durchgehen). Indische Ärzte erkannten bald darauf, daß der Urin von Zuckerkranken süß schmeckt. Jedoch erst im 18. Jahrhundert identifiziert man diese Substanz als Traubenzucker (Glukose) und fügt das Beiwort "mellitus" (honigsüß) hinzu (NOTKINS, 1980). Nachdem Ende des 19. Jahrhunderts MINKOWSKY und MERING durch Tierexperimente die Bedeutung des Pankreas für den Verlauf des Diabetes mellitus erkannten,



gelang BEST und BANTING in den 20er Jahren dieses Jahrhunderts die Isolierung des den Glukosegehalt des Blutes bestimmenden Insulins (NOTKINS, 1980). Damit war eine neue Aera in der Therapie des Diabetes eingeleitet.

Die akute diabetische Stoffwechselstörung, das Koma diabeticum mit einer Mortalität von 64 % (um 1900), wird heute durch die vaskulären Sekundärkomplikationen in den Hintergrund gedrängt, die zur Zeit etwa 80 % der Todesursachen stellen und damit zum Hauptproblem des Diabetes mellitus geworden sind (DOLENEK, 1966).

Zu den Gefäßkomplikationen des Diabetes mellitus gehört einerseits die Makroangiopathie mit den arteriosklerotischen Veränderungen großer Gefäße, die jedoch auch bei anderen Erkrankungen auftreten kann. Andererseits zählt hierzu die Mikroangiopathie, deren diabetesspezifische Gefäßläsionen sich an den Arterio-  
len, Venolen und Kapillaren manifestiert und die durch eine Basalmembranverdickung charakterisiert ist. Die Verdickung der Basalmembran stellt einen generalisierten Prozeß dar und läuft in wohl allen Gefäßprovinzen ab.

Klinisch klar umrissen sind vier Krankheitsbilder:

1. Retinopathia diabetica
2. Nephropathie
3. Gangrän
4. Neuropathie, Encephalopathie

Die Retinopathie läßt sich einfach und sicher diagnostizieren und geht einher mit Mikroaneurysmen, Haemorrhagien, Exsudaten und später Gefäßproliferationen, die zur Erblindung führen können. Der Verlauf ist sprunghaft, Remissionen sind möglich, die Progredienz ist schwer abzuschätzen (siehe S. 8 ). Die Prognose der proliferativen Retinopathia diabetica ist schlecht.

Die diabetische Nephropathie - histologisch eine diffuse, bzw. noduläre Glomerulosklerose - führt zu einer erhöhten Eiweißpermeabilität und äußert sich in Symptomen wie Proteinurie, Oedemen und Hypertonus. Bei langem Verlauf kommt es zur Niereninsuffizienz und Urämie (siehe S. 29 ).

Retinopathia diabetica und Nephropathie entwickeln sich nebeneinander. Aufgrund der vorzüglichen direkten diagnostischen Möglichkeiten am Auge und wohl auch aufgrund des besonderen Kompensationsvermögens der Nieren manifestiert sich jedoch die Retinopathia diabetica früher.

Unter diabetischer Gangrän versteht man eine meist schmerzlose Nekrose vor allem der unteren Extremitäten bei gut tastbaren Fußpulsen, bei verminderter Durchblutung.

Das klinische Bild der Neuropathie ist vielgestaltig. Im Vordergrund stehen meist Störungen in Form sensibler Reizerscheinungen, wie Paraesthesien und Krämpfe. Es finden sich aber auch motorische Erscheinungen, die durch Lähmungen und Atrophie gekennzeichnet sind.

#### 1.1. Mikroangiopathie. Ätiologie.

Die Ätiologie der Mikroangiopathie ist bis heute ungeklärt. Diskutiert werden drei Entstehungsmechanismen (WAHL, 1972):

##### 1. Mikroangiopathie als Folge der Glukosestoffwechselstörung.

Die normale Basalmembran besteht aus einem Glykoproteid mit einem hohen Anteil an Kohlenhydraten. Der durch Insulinmangel bedingte erhöhte Glukosespiegel des Blutes soll zu einem gesteigerten Einbau von Glykoproteinen in die Basalmembran führen, was eine Verdickung derselben erklären würde.

2. Mikroangiopathie als Folge immunpathologischer Vorgänge.

Danach sollen sich Immunkomplexe in der Basalmembran ablagern, wobei entweder Insulin oder aber die kapilläre Basalmembran als Antigen wirken.

3. Mikroangiopathie als genetischer Defekt,  
der sich parallel zur Glukosestoffwechselstörung entwickelt. Diese Hypothese stützt sich auf Befunde bei familiär belasteten Personen ohne Insulinmangel.

Es scheint heute sicher, daß die klinischen Bilder des Diabetes und auch der Retinopathia diabetica umso häufiger und stärker auftreten, je länger der Diabetes besteht und je schlechter er einreguliert ist.

1.2. Altersmanifestation.

Klinisch lassen sich zwei Arten des Diabetes mellitus erkennen, so einerseits der Altersdiabetes und zum anderen der jugendliche Diabetes.

Der Altersdiabetes macht derzeit 90 % der Fälle aus, beginnt langsam und seine klinischen Erscheinungen sind mehr blande und somit erträglich. Der Glukose-

spiegel ist häufig diätetisch zu regulieren.

Das Erkrankungsalter liegt über 40 Jahre.

Der jugendliche Diabetes tritt hingegen gewöhnlich bei Menschen unter 20 Jahren auf. Es ist eine sofortige Insulin-Therapie erforderlich. Zeigen sich beim Altersdiabetes keine nachweisbaren morphologischen Veränderungen am Pankreas, findet man beim juvenilen Diabetiker eine deutliche Verringerung der Betazellen des Pankreas, deren Bedeutung für die Insulin-Produktion bekannt ist.

Vergleichbar unsicher wie bei der Ätiologie und Pathogenese der Mikroangiopathie sind die Vorstellungen auch über die Entstehungsursachen des Altersdiabetes und des juvenilen Diabetes. Diskutiert werden auch hier genetische Faktoren. So weiß man, daß der Altersdiabetes familiär gehäuft auftritt. Ebenso deuten Zwillingsuntersuchungen auf Erbfaktoren in der Entstehung des Altersdiabetes hin (NOTKINS, 1980).

Immunologische Untersuchungen beschäftigen sich mit der Analyse der HLA-Antigene, die, wie man weiß, mit bestimmten Erkrankungen korreliert sind. So fand man auch bei juvenilem Diabetes ein erhöhtes Auftreten der HLA-Antigene B 8 und BW 15, was ver-

muten läßt, daß diese möglicherweise zur Entwicklung der Erkrankung über die Bildung von Antikörpern gegen Inselzellen beitragen (BERTRAMS, 1981; NOTKINS, 1980).

Für eine Virusinfektion spräche der bekanntermaßen häufig auftretende Krankheitsbeginn im Herbst und Winter, aber auch Berichte und epidemiologische Studien über Diabeteserkrankungen nach Mumps-, Röteln-, oder Coxsackie-Virus-Erkrankung. Der vielleicht beste Hinweis auf eine mögliche Virusgenese des Diabetes mellitus stammt aus Tierexperimenten. John CRAIGHEAD (1971) beobachtete nach Impfung von Mäusen mit Encephalomyocarditis-Virus einen hohen Prozentsatz an Diabetes mellitus. Auch zeigen sich Kulturen menschlicher B-Zellen als anfällig gegen Infektionen mit Mumps- oder Coxsackie B3-Virus, verbunden mit Degranulation und Abnahme der Insulinproduktion.

Ebenfalls aus Tierexperimenten weiß man, daß Alloxan, ein Oxydationsprodukt der Harnsäure, Betazellen schädigt, und bei Tieren einen Diabetes mellitus hervorruft. Auch das zunächst als Antibiotikum verwendete Streptococin erwies sich als toxisch für Betazellen. Die Entstehung des Diabetes mellitus scheint also ein komplexes Geschehen zu sein (NOTKINS, 1980).

## II. KLINISCHE UND HISTOPATHOLOGISCHE BEFUNDE BEI

### DIABETES MELLITUS

#### 2.1. Retinopathia diabetica

Der Diabetes mellitus stellt neben der Arteriosklerose und Hypertonie den größten Anteil organischer Gefäßveränderungen. Analog zur Arteriosklerose und Hypertonie kommt es zur systemischen Ausbreitung der Gefäßerkrankung, nicht selten mit Betonung der einen oder anderen Gefäßprovinz.

Das Auge ist häufig bei Diabetes mellitus in Form der Retinopathia diabetica (Rd) mitbetroffen. Hierbei führen die retinalen Gefäßveränderungen - abhängig von der Stoffwechselführung, dem Alter des Patienten, der Verlaufsdauer der Erkrankung und wohl auch disponierender Faktoren - zur zunehmenden Visus-Reduzierung und schließlich zur Erblindung. In der Gruppe der 45- bis 75-jährigen stellt die Retinopathia diabetica (Rd) ca. 20 % aller Neuerblindungen. Beurteilt man die Gesamtgruppe der Diabetiker unabhängig von der Verlaufsdauer der Erkrankung, so weisen 20 bis 30 % der Erkrankten eine Rd unterschiedlicher Intensität auf. Bei einem Krankheitsverlauf bis zu 5 Jahren lassen bis 30 % der Patienten eine Rd erkennen; nach 10 Jahren sind es 35 bis 50% und nach 30 Jahren schließlich 75 bis

90 % (ASHTON, 1958).

Etwa 8 bis 10 % der an Rd Erkrankten weisen die proliferative Form auf, die sehr häufig zur Erblindung führt; nach CAIRD, BURDITT und DRAPER beträgt die 5-Jahres-Erblindungsrate bei diesen Patienten 40 bis 65 %. Ist die Erblindung eingetreten, so ist mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von nur noch 5,8 Jahren zu rechnen (BERKOW, et al., 1965).

Eindeutig ist mit Anstieg der Lebenserwartung des Diabetikers auch eine Zunahme der Rd zu verzeichnen (2- bis 3-fach nach PORSTMANN und WIESE, 1954).

Das klinische Bild der Rd ist variabel, kann an beiden Augen eines Patienten unterschiedlich ausgeprägt sein und ist höchst vielfältig. Die Diagnostik erfolgt mit dem Augenspiegel und der Fluoreszenz-Angiographie; die Dokumentation wird ermöglicht durch die Fundus-Fotografie und die Fluoreszenz-Angio-Fotografie. Eine weitere diagnostische Maßnahme ist die genaue Gesichtsfelduntersuchung mit Hilfe eines computergesteuerten, automatisierten Perimeters, wie z.B. das System OCTOPUS (Abb. 1).

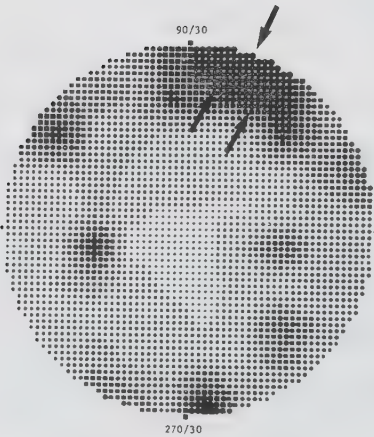


Abb. 1a

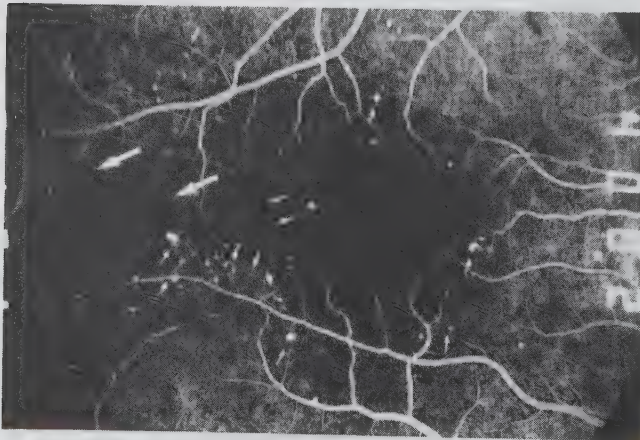


Abb. 1b

Abb. 1a, b: Retinopathia diabetica, Stadium 1-2

- 1a: Es zeigen sich in der Computer-Perimetrie (System OCTOPUS) fleckförmige Ausfälle, sowie ein größeres Skotom (Pfeil).
- 1b: Fluoreszenz-Angiogramm des hinteren Poles. Zahlreiche Mikroaneurysmen (kleiner Pfeil) um die Macula herum, sowie ein größeres Verschußareal (Pfeil) das dem in Abb.1a gefundenem Skotom entspricht. Foto aus der Publikation GREITE et al., 1979).

2.1.1. Die ersten ophthalmoskopisch erkennbaren Veränderungen sind Mikroaneurysmen, die sich als kleine, rötliche Punkte am hinteren Augenpol oder der mittleren Peripherie des Fundus oculi darstellen (Abb. 2). Sie sind nicht selten differentialdiagnostisch schwer von feinsten Blutungen abgrenzbar.

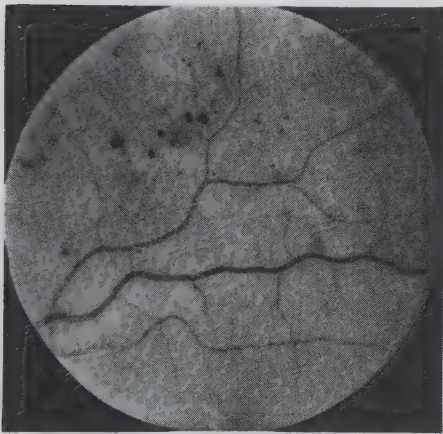


Abb. 2

Abb. 2: Retinopathia diabetica, Stadium 1.

Fundusfotografie des hinteren Poles mit Mikroaneurysmen und Blutungen.

In der Fluoreszenz-Angiographie zeigen sich Mikroaneurysmen als stark fluoreszierende, den Kapillaren angelagerte Punkte mit langanhaltenden

der Färbung im Angiogramm. In diesem Anfangsstadium werden weiterhin Kapillarverschlüsse erkannt. Vorherrschender Befund zu Beginn einer Retinopathia diabetica sind jedoch angiographisch nachweisbare Kapillarerweiterungen am hinteren Augenpol. Diese Kapillardilatationen sind fluoreszenz-angiographisch noch vor der ophthalmoskopischen Diagnose derselben nachweisbar.

Es kommt zu feinen Auftreibungen, Schlingenbildungen und schließlich zur Entwicklung von Mikroaneurysmen (Abb. 3).

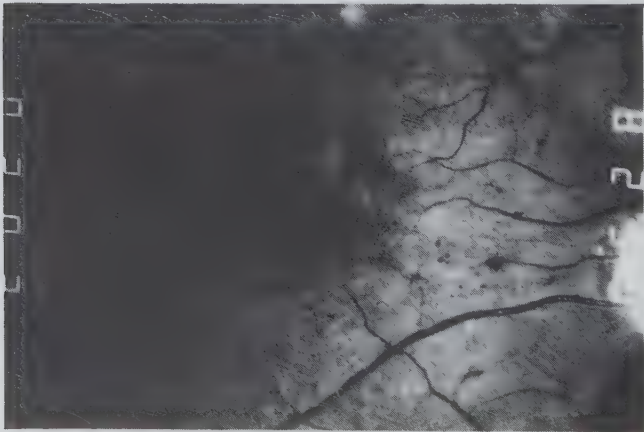


Abb. 3a



Abb. 3b

Abb. 3a, b: Retinopathia diabetica, Stadium 1-2

3a: Mikroaneurysmen und punktförmige Blutungen am hinteren Augenpol (Macularegion)

3b: Fluoreszenz-Angiogramm des gleichen Fundusabschnittes wie 3a. Zahlreiche Mikroaneurysmen, die in diesem Ausmaß in der Fundusfotografie nicht erkennbar waren

Kapillardilatationen, Verschlüsse und Mikroaneurysmen stellen somit die Frühveränderungen bei Rd dar.

Im weiteren Fortschreiten einer Rd entwickeln sich punkt- und fleckförmige Blutungen, die sich resorbieren können und auch rezidivieren.

Die fortgeschrittene Rd weist intraretinal gelegene Exsudate auf, wobei es sich um Lipoid-einlagerungen handelt, die nicht selten um Mikroaneurysmen und Kapillardilatationen gehäuft anzutreffen sind (Abb. 4).

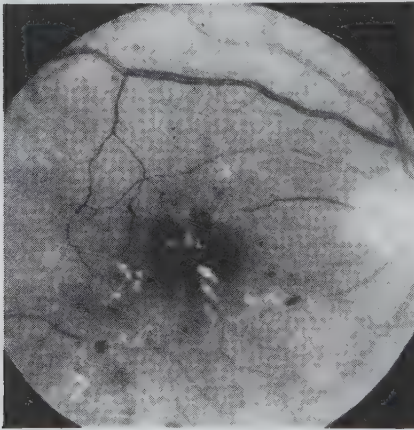


Abb. 4

Abb. 4: Retinopathia diabetica, Stadium 1-2.  
Fundusfotografie des hinteren Pols. Mikroaneurysmen, Blutungen und Lipoidablagerungen. Arterielle und venöse Gefäßveränderungen.

Ferner lassen sich fleckförmige kleine, weißliche Trübungen der Netzhaut darstellen, wie sie in entsprechender Weise auch bei hypertonischen Veränderungen des Augenhintergrundes erkannt werden. Es handelt sich hierbei um lokale, ischämische Ausfälle der Netzhaut mit transitorischem Oedem; ein sog. Cottonwool-Exsudat. Die Arteriolen bieten

mit zunehmender Verlaufsduer einer Rd Erweiterung mit Durchlässigkeit für Farbstoffe, Kaliberschwankungen und auch Verschlüsse. Die Venen und Venolen sind häufig insgesamt erweitert und lassen gleichfalls bei Fortschreiten der Erkrankung auffällige Kaliberschwankungen erkennen. Es kommt im Fluoreszenz-Angiogramm zur vermehrten Anfärbung der Gefäßwandung und auch Durchlässigkeit für den Farbstoff (Abb. 5 a,b).

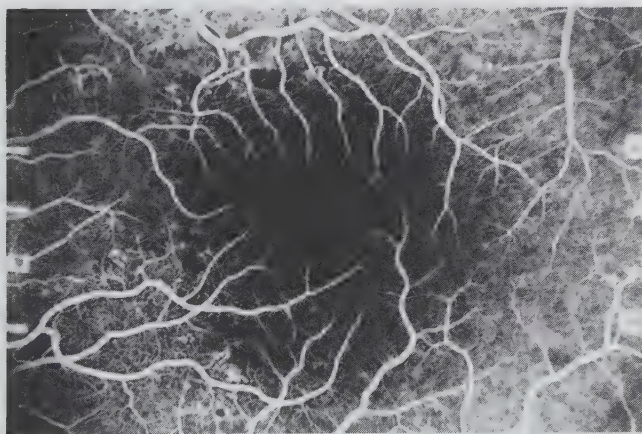


Abb. 5a

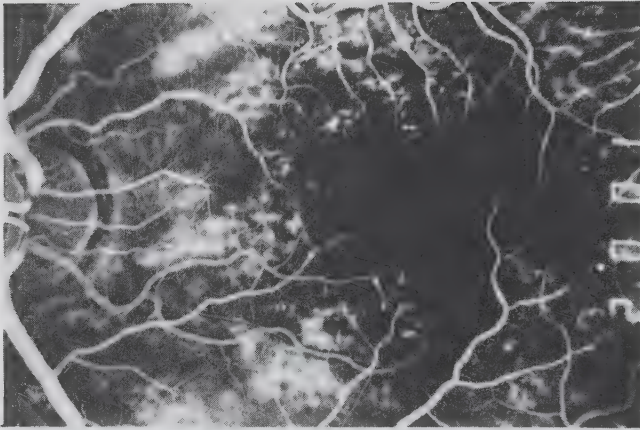


Abb. 5b

Abb. 5a, b: Retinopathia diabetica, Stadium 1.

5a: Fluoreszenz-Angiographie. In der frühen Anfärbungsphase. Macularegion.

5b: In der späteren Anfärbungsphase erfolgt ein Farbstoffaustritt aus den Kapillaren und Arteriolen (Leckagen).

Eine entscheidende Zunahme der Erkrankung bedeutet das Auftreten von Gefäßproliferationen. Diese sind zunächst intraretinal zu beobachten und nehmen ihren Ausgang von Kapillaren, die am Randgebiet umschriebener, avaskulärer, somit nekrotischer Zonen anzutreffen sind. Es kommt zu einer wesentlich erhöhten Durchlässigkeit der intraretinal proliferierenden Gefäße, die sich im Fluoreszenz-Angiogramm deutlich manifestiert (Abb. 6a, b).

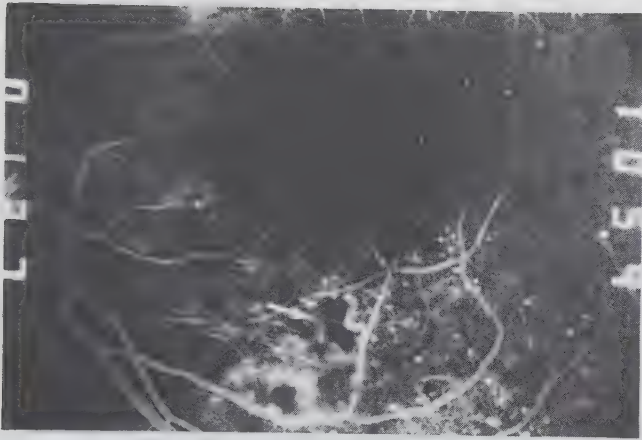


Abb. 6a



Abb. 6b

Abb. 6a, b: Retinopathia diabetica, Stadium 3

6a: Fluoreszenz-Angiogramm des hinteren Augenpoles mit Mikroaneurysmen und Gefäßverschlüssen (Pfeil).

6b: In einer späteren Phase des Angiogrammes intensiver Farbstoffaustritt aus Gefäßproliferationen (Pfeil).

Praeretinale Gefäßproliferationen entwickeln sich relativ kurz nach dem ersten Auftreten intraretinaler Gefäß-

neubildungen und proliferieren in den vitreoretinalen Zwischenraum oder nach Überwinden der hinteren Glaskörperpergrenzmembran in den Glaskörper selbst (Abb. 7a, b).

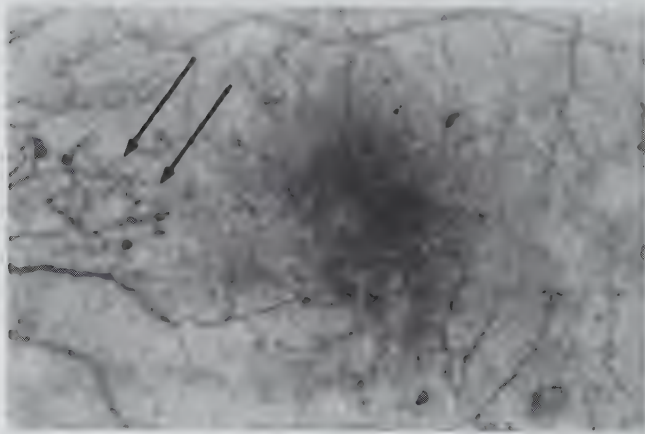


Abb. 7a

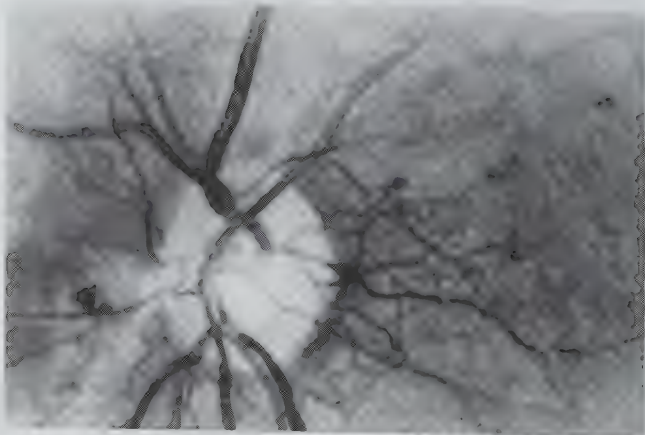


Abb. 7b

Abb. 7a, b: Retinopathia diabetica, Stadium 3

7a: Fundusfotografie des hinteren Augenpols mit Blutungen, Mikroaneurysmen und intraretinaler Gefäßproliferation (Pfeil).

7b: Gefäßproliferationen auf der Papille und um die Papille herum.

Auffällig ist die starke Durchlässigkeit für das Fluoreszein als Ausdruck einer weitgehenden Permeabilitätsstörung dieser neugebildeten Gefäße.

Aus den proliferierenden Gefäßen kommt es relativ leicht und häufig zu Blutungen, die intraretinal gelegen sind, oder aber in den Glaskörper hinein folgen (Abb. 8).

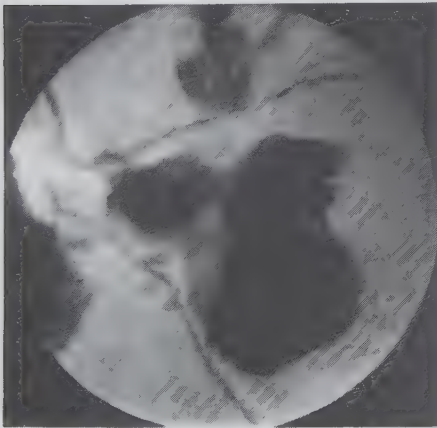


Abb. 8

Abb. 8: Retinopathia diabetica. Stadium 3.  
Massive praeretinale Blutungen am hinteren Augenpol.

Es kommt sekundär zur fibrotischen Organisation der Proliferationen, der Blutungen und damit zu Traktionsphänomenen und schließlich zur Netzhautablösung (Abb. 9).

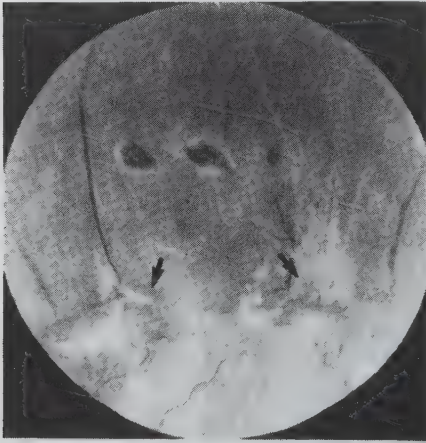


Abb. 9

Abb. 9: Retinopathia diabetica, Stadium 4.  
Netzhautablösung (Pfeil) und Gefäßproliferationen.

Die Vielzahl der morphologischen Veränderungen bei Rd, ihr unterschiedliches Auftreten, die zum Teil erkennbare Spontanrückbildung, macht eine Unterteilung der Rd in einzelne Stadien schwierig.

Bewährt hat sich die Stadieneinteilung nach

BALLANTYNE (1946):

Stadium 1: Mikroaneurysmen, punktförmige Haemorrhagien, punktförmige Exsudate.

Stadium 2: Punkt- und fleckförmige Haemorrhagien und konfluierende Lipoidexsudate.

Stadium 3: Vermehrte Haemorrhagien intraretinal und in den Glaskörper. Venöse Veränderungen. Intensive Exsudation und Proliferation von Gefäßen und Netzhautablösung.

Stadium 4: Ausgeprägte Gefäßveränderungen organischer Art mit Gefäßverschlüssen. Glaskörperblutung. Narbige Veränderungen der Netzhaut.

Stadium 5: Formen von Rd mit Arteriosklerose und Hypertonie.

Eine 1968 in Airlhouse vorgestellte Klassifikation teilt in zwei Grundgruppen (DAVIS, et al., 1969):

- I. Backgroundretinopathie mit Mikroaneurysmen, Blutungen, Exsudaten und Venenveränderungen.
- II. Proliferierende Retinopathie mit Haemorrhagien, Neovaskularisationen und fibrotischen Veränderungen.

Die Rd stellt, wie die bisherigen Ausführungen erkennen lassen, eine häufige Komplikation bei Diabetes mellitus dar; sie läßt eine unterschiedliche Intensität erkennen und erlaubt eine prognostische Beurteilung der Erkrankung und ihrer Verlaufsdauer.

### 2.1.2. Histopathologische Befunde bei Rd

Morphologische Befunde bei Rd lassen sich lichtmikroskopisch, elektronenmikroskopisch oder über Digestionsverfahren gewinnen.

Lichtmikroskopisch lassen sich folgende Veränderungen unterscheiden:

#### 1. Mikroaneurysmen

Die für den Diabetes mellitus spezifischen Mikroaneurysmen liegen am hinteren Pol der Retina, temporal der Macula. Im Querschnitt sind sie erkennbar an Größe (25-100  $\mu\text{m}$ ) und Lage (innere Körnerschicht). Sie entstehen an Stellen verminderter Wandstabilität und sind im frischen Zustand von Endothelzellen ausgekleidet; ältere Mikroaneurysmen zeigen eine kugelige Form, färben sich PAS-positiv an und können hyalin umgewandelt sein (Abb. 10).

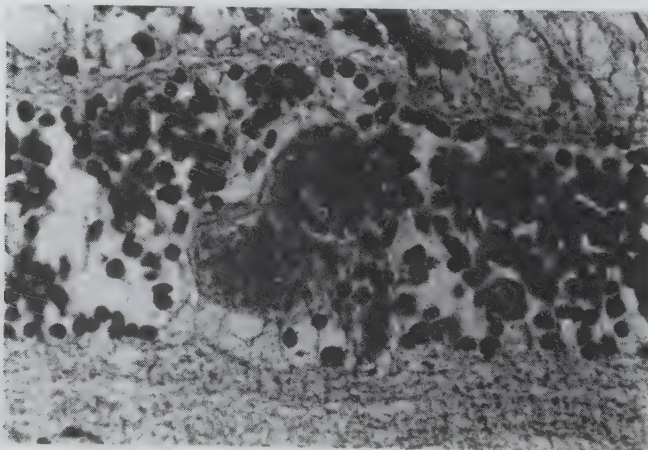


Abb. 10.

Abb. 10: 251/81. Retina. Größeres Mikroaneurysma in der äußeren Körnerschicht. HE-Färbung. M = 1:640

2. In den terminalen Arteriolen kommt es zur hyalinen Wandverdickung und korkenzieherförmigen Windungen der Gefäße mit Einengung des Gefäßlumens (Abb. 11).

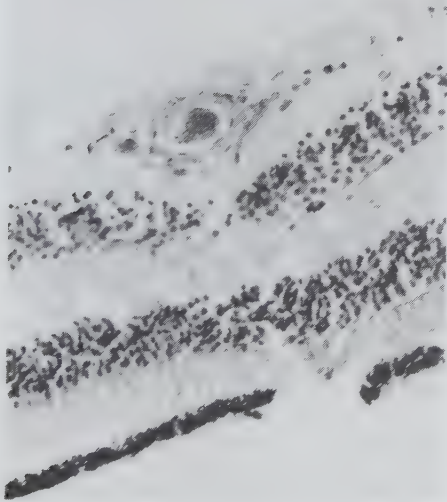


Abb. 11

Abb. 11: 114/81. Retina. Hyaline Wandverdickung einer Arteriole in der Faserschicht. HE-Färbung. M = 1:230

3. Bei den weichen Exsudaten des Fundus, den sog. Cottonwool-Herden, handelt es sich um Mikroinfarktzone in der Nervenfaserschicht der Retina;

histologisch sieht man kolbenartig aufgequollene, axonale Strukturen (cytoid bodies) mit einem Durchmesser von 10 bis 20  $\mu\text{m}$  (WOLTER, 1959) (Abb. 12).

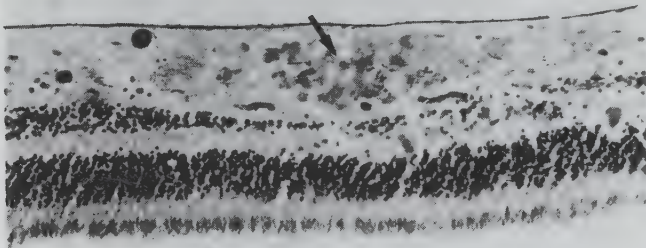


Abb. 12

Abb. 12: 114/81. Retina. Cottonwool- Exsudate in der Faserschicht (Pfeil), zum Teil auch in die tiefere Netzhaut reichend. HE-Färbung. M = 1:190

4. Die harten Exsudate - entweder durch Transsudation aus permeablen Gefäßen oder durch Mikrogliazellansammlungen entstanden - findet man extrazellulär in der äußeren plexiformen Schicht.

Sie zeichnen sich durch hohen Lipidreichtum aus (Abb. 13).

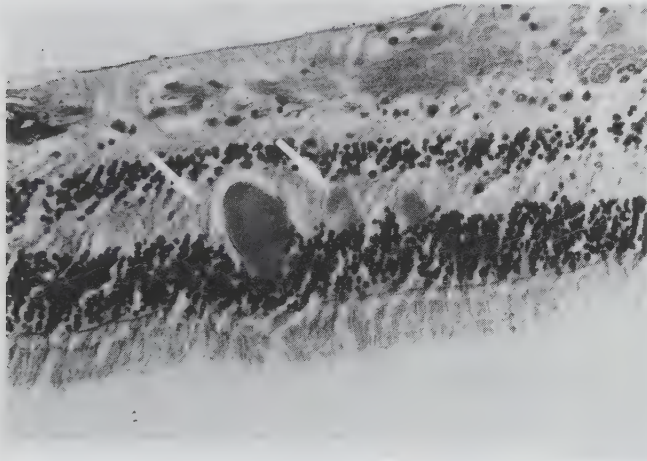


Abb. 13

Abb. 13: 114/81. Retina. Harte Exsudate zwischen den Körnerschichten (Pfeil). HE-Färbung.  
M = 1:230

5. Die mit der Retinopathia diabetica verbundenen Blutungen gehen von dem tiefen Kapillarplexus aus. Im histologischen Schnittbild sind sie erkennbar an ihrem runden Durchmesser und der Lage in der inneren plexiformen, inneren nukleären und der äußeren plexiformen Schicht.

6. Die bei der proliferativen Retinopathie auftretende Neovaskularisierung geht von intraretinalen Gefäßen aus; hierbei entstehen kleine Kapillaren in der Nervenfaserschicht und inneren plexiformen Schicht. Mit der Gefäßeinsprossung in den Glaskörper verbunden ist eine Proliferation fibröser und glialer Elemente. Die dadurch bedingte Glaskörperschrumpfung kann zu rezidivierenden Blutungen oder zur Ablatio retinae führen (Abb. 14 ).



Abb. 14

Abb. 14: . Proliferierende Retinopathia diabetica. Im praeretinalen Glaskörpersiegel erkennbare Gefäßkonvolute mit atypischem Wandaufbau (Pfeil). HE-Färbung, M = 1:230.

### Trypsindigestion

Im Trypsin verdauten Flachpräparat der Retina erkennt man den für den Diabetes mellitus pathognomonischen Verlust an intramuralen Perizyten. Das normale Verhältnis von Endothelzellen zu Perizyten an der Kapillare beträgt 1:1 (COGAN, 1961), bei der Retinopathia diabetica verschiebt sich dies zu Gunsten der Endothelzellen auf 2:1. Da Perizyten offenbar zur Stabilität der Kapillarwand beitragen, führt ein Perizytenverlust zur Wandschwäche und konnte somit die Entstehung von Mikroaneurysmen begünstigen (ASHTON, 1966).

Einen ähnlichen Perizytenverlust hat man bislang nur noch an Skelettmuskelkapillaren festgestellt.

Ein weiteres Merkmal der Retinopathia diabetica sind gut im Digestionspräparat erkennbare Gefäßschlingen und Kaliberschwankungen auf venöser Seite. Besonders geeignet ist diese Präparation zur Darstellung von Mikroaneurysmen, die als kugelige oder fusiforme Gefäßaussackungen imponieren (siehe Abb. 18/19, S. 60/61).

Die Pathogenese der Mikroaneurysmen ist nach wie vor ungeklärt. Der Shunt-Theorie (COGAN, 1963)

zufolge kommt es zu einem initialen Perizytenverlust, damit zur Kapillardilatation und Veränderung der Blutströmung und sekundär zur Atrophie und Obliteration der Mikroaneurysmen. Andere vertreten die Ansicht, daß als erstes Ereignis ein Kapillarverschluß eintritt mit nachfolgender Dilatation der Gefäße (ASHTON, 1963). Möglicherweise stellen die Mikroaneurysmen auch einen Versuch der Neovaskularisierung dar.

#### Elektronenmikroskopische Befunde.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Kapillaren der Netzhaut, sowie der Skelettmuskulatur und der renalen Glomerula gehören heute zu den Standardverfahren in der Erforschung der diabetischen Mikroangiopathie. Übereinstimmend läßt sich in allen Gebieten eine Basalmembranverdickung erkennen.

Diese Verdickung kann homogen oder zwiebelschalenartig sein. Wie bei der Trypsindigestion zeigt sich auch hier ein Verlust der Perizyten, u.U. auch der Endothelzellen. Gelegentlich fehlen beide Zellarten, so daß funktionslose, nur noch aus Basalmembran bestehende Geisterkapillaren entstehen. Bei der proliferativen Retinopathia diabetica kommt es zur Bildung dünnwandiger Gefäße mit fenestriertem Endothel (WALLOW, 1980).

## 2.2. Diabetische Nephropathie.

Neben dem Auge bietet vor allem die Niere charakteristische Veränderungen mit erheblicher klinischer Relevanz. 8,9 % aller Diabetiker sterben an den Komplikationen ihrer diabetischen Nephropathie.

Das klinische Bild ist zunächst unspezifisch. Am Beginn steht häufig (KUHLMANN, 1974) nur eine erhöhte Nierenschwelle für Glukose oder eine geringe Proteinurie; oft ein auffallender Rückgang des Insulinbedarfs (CREUTZFELDT, 1959) und sogar eine Zunahme der glomerulären Filtration. Mit fortschreitender Diabetesdauer (5 bis 15 Jahre) kommt es jedoch zu massiver Proteinurie, Oedemen, Hypertonie und dem Vollbild des nephrotischen Syndroms. Nach einer gewissen zeitlichen Verzögerung folgt auf die Proteinurie die Azotämie, die dann in die terminale Niereninsuffizienz übergeht.

2.2.1. Die charakteristischen histologischen Veränderungen des Diabetes mellitus sind (zusammenfassende Literatur bei ZOLLINGER, 1966):

1. Die noduläre Glomerulosklerose, die erstmals von KIMMELSTIEL und WILSON 1936 beschrieben wurde.
2. Die diffuse Glomerulosklerose.

3. Der exsudative Typ der Glomerulosklerose mit fibrinoiden Schlingenkappen.
4. Die Kapseltropfen, die im Zusammenhang mit den Fibrinkappen auftreten.

Darüberhinaus findet man Veränderungen an den Arteriolen.

Nach THOMSON (1965) verteilt sich die Häufigkeit der Läsionen wie folgt:

|                              |      |
|------------------------------|------|
| Noduläre Glomerulosklerose.. | 26 % |
| Diffuse Glomerulosklerose... | 90 % |
| Fibrinkappen .....           | 15 % |
| Kapseltropfen.....           | 36 % |

#### 1. Die noduläre Glomerulosklerose:

Der noduläre Typ ist gekennzeichnet durch eine sphärische, gelegentlich ovale mesangiale Verbreiterung im Zentrum des Glomerulums mit einem Durchmesser von ca. 20 bis 150  $\mu\text{m}$ . Neben nur einem großen Knoten zeigen viele Glomerula mehrere kleine. Um den Nodulus herum sieht man vermehrt dilatierte Kapillaren. Das knötchenförmige Material ist argyrophil, färbt sich mit Eosin rot und rotbraun mit PAS. Biochemisch kommt es in diesem Bereich zur erhöhten Mucopolysaccharidablagerung und vermehrter Hydroxylysinbildung. Daneben kann es zur massiven Verdickung der Ba-

salmembran kommen, in schweren Fällen ist die BOWMAN'sche Kapsel mitbetroffen und sklerosiert. Der noduläre Typ der Glomerulosklerose wird einheitlich als diabetesspezifisch angesehen.

2. Die diffuse Glomerulosklerose,

eine eher unspezifische, aber in 90 % der Diabetiker gefundene Veränderung. Hier kommt es zu einer diffusen Verbreiterung des Mesangiums und gelegentlich zur Basalmembranverdickung. Auch hier handelt es sich um eosinophiles, PAS-positives Material (BELL, 1942); dabei werden wohl spezifische Mucopolysaccharide abgelagert, wie man im Elektronenmikroskop sehen konnte (ZOLLINGER, 1966). Auch schon bei normalem klinischen Befund kann sich eine derartige diffuse, unspezifische Form der Glomerulosklerose entwickeln.

3. Eine weitere, auch exsudativer Typ genannte, nach ZOLLINGER charakteristische Veränderung, sind die fibrinoiden Schlingenkappen oder auch lipohyalinen Kappen. Möglicherweise handelt es sich hierbei um eine abgewandelte Form der Arteriosklerose, die auf die glomerulären Schlingen übergreift. Es kommt hierbei zur Ablagerung von homogenem, stark eosinophilem, fibrinoidem Material zwischen Endothelzellen und Basalmembran, in der Konkavität der Kapillarschlingen, mitunter mit Lipideinlagerungen. Man findet diese Läsion auch bei Glomerulonephritis, Arteriosklerose und Lupus erythe-

matodes. Biochemisch bestehen auch diese Kappen aus Mucopolysacchariden.

4. Die Kapseltropfen werden gewöhnlich im Zusammenhang mit den vorher beschriebenen Veränderungen gefunden. Histologisch stellen sich runde, eosinophile Läsionen zwischen der Basalmembran und den Parietalzellen der BOWMAN'schen Kapsel dar. Sie bestehen aus Lipiden und Polysacchariden und gelten zusammen mit den nodulären Ablagerungen als spezifisch für den Diabetes mellitus (KIMMELSTIEL, 1968).

#### Arterioläre Veränderungen

Betroffen sind sowohl die afferenten Arteriolen als auch die efferenten Gefäße. Es kommt zur Anreicherung von stark eosinophilem, PAS-positivem Material unter die Intima, in Media und Adventitia. Die Lamina elastica interna und der Muskelzellwall der Arteriole können durch diese Ablagerungen aufgesplittert sein. Eine starke Zunahme kann einen Lumenverschluß zur Folge haben. Ebenso kommt es zur Endothelhyperplasie. Betrifft dieser Prozeß vornehmlich die efferenten Arteriolen, so kommt es zur glomerulären Ischämie und in fortgeschrittenen Stadien zur kompletten Hyalinisierung der Glomerula und damit zum Funktionsverlust. Elektronenmikroskopische

Untersuchungen der Glomerula zeigen ein ähnliches Bild wie die Kapillaren am Auge. Man findet auch hier eine Basalmembranverdickung und basalmembran-ähnliche Ablagerungen im Mesangium. Auch die Basalmembran der Parietalzellen der BOWMAN'schen Kapsel sind verdickt (KIMMELSTIEL, 1962).

#### 2.2.2. Glomeruläre, kapilläre Mikroaneurysmen.

Glomeruläre, kapilläre Mikroaneurysmen als Bestandteil der diabetischen Glomerulosklerose werden von mehreren Autoren beschrieben (HUCKEL, 1938; ALLEN, 1942; HALL, 1952; DANA, 1954). Sie imponieren als peripher von den nodulären Veränderungen gelegene, weite Gefäßaussackungen (ZOLLINGER, 1966).

Nach Untersuchungen von BLOODWORTH gehen die Mikroaneurysmen möglicherweise den KIMMELSTIEL-WILSON Noduli voraus und stellen sogar ihre Basis dar. So soll es an verschiedenen Stellen im Glomerulum zur Lösung der Basalmembran vom Mesangium kommen mit nachfolgendem Zusammenschluß mehrerer Kapillarschlingen, die zusammen ein Mikroaneurysma bilden, sekundär dilatieren auf 50 bis 100  $\mu\text{m}$  und eine neue Basalmembran formen. Zunächst noch gut vaskularisiert, soll es dann zum Stagnieren des Blutstromes mit Akkumulieren von exsudativem Material und Untergang von Endothelzellen kommen; außerdem wachsen Mesan-

gialzellen in das Lumen des Mikroaneurysma ein, die eine Knötchenform aufweisen und feine Fibrillen und osmiophiles Material mitbringen; mit zunehmendem Wachstum kommt es zur Hyalinisierung und zur Ausbildung des reifen, großen KIMMELSTIEL-WILSON Nodus.

### 2.3. Diabetische Polyneuropathie und Encephalopathie

Die klinische Symptomatik der Polyneuropathie ist bunt. In der klassischen Form mit sensomotorischen Ausfällen an der unteren Extremität äußert sie sich als Störung des vegetativen Nervensystems oder mit Hirnnervenausfällen (BISCHOF, 1974). Man diskutiert einerseits vasculäre Veränderungen mit Lumeneinengung der Vasa vasorum (FAGERBERG, 1959), andererseits ist das klinische Bild möglicherweise Ausdruck der akuten Stoffwechsellaage (BELL, 1952).

Neben dem peripheren Nerv ist das Gehirn ein weiteres Manifestationsorgan der diabetischen Angiopathie. Seit langem kennt man den Einfluß des Diabetes mellitus auf die cerebrale Arteriosklerose. Das klinische Bild ist auch hier vielgestaltig, keineswegs diabetesspezifisch und tritt auch bei anderen mit Arteriosklerose einhergehenden Erkrankungen auf, wie z.B. Hypertonus. Wie Untersuchungen von BELL (1952), MORRIS (1962), ARONSON (1973) ergaben, ist aber die Rate an Encephalomalacie und cerebralen Insulten bei Diabetikern 1,5 bis 2-mal

so hoch, Blutungen und andere Gefäßveränderungen treten ebenso häufig bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern auf.

Neben den makroangiopathischen Gefäßveränderungen mit (RESKE-NIELSEN (1965)) Verkalkungen und Thrombosierung, zeigen die kleinen Arterien und Arteriolen Lipideinlagerungen und Phagozytenansammlungen unter dem Wandendothel oder zwischen Intima und Lamina elastica interna. Manche Gefäße besitzen eine homogen verdickte, stark PAS-positive Wand, das Lumen ist eingeengt. Häufig sieht man eine Arteriohyalinose. Die Basalmembran der Kapillaren ist diffus oder fokal verdickt. Im perivaskulären Bindegewebe lagern sich reichlich Phagozyten an. Trotz der unterschiedlichen Krankheitssymptomatik wurde nach RESKE-NIELSEN in allen Fällen ein charakteristisches histologisches Bild der weißen und grauen Hirnsubstanz gefunden: diffuse Degeneration der Gehirnsubstanz, oftmals mit Pseudocalzinosis oder Atrophie des Nucleus dentatus und des Globus pallidus, Fibrose der Leptomeningen. Zusammen mit der Angiopathie kann man also hiervon als diabetes-charakteristische Encephalopathie sprechen.

#### 2.4. Diabetogene Veränderungen des Herzmuskels

Wie bei den anderen erwähnten Organen ist auch das Herz von Gefäßkomplikationen diabetischer Art mitbetroffen, wenn auch hier wieder nicht spezifisch. Die coronare Herzkrankheit ist für Diabetiker und Nicht-Diabetiker in ihrem Bild gleich, die Mortalitätsrate und Reinfarktsrate aber ist signifikant bei Diabetikern erhöht. Das gemeinsame Auftreten von Makroangiopathie und Mikroangiopathie stellt möglicherweise die Ursache dafür dar.

#### Histologie.

Nach Untersuchungen von BLUMENTHAL (1960) sieht man Veränderungen wie fibrinöse Intima-Verdickung, Atheromatose, Thrombose, Arteriitis gleichermaßen bei Diabetikern wie Nicht-Diabetikern. Die proliferativen Veränderungen der Arterien (Endothelproliferationen mit PAS-positiven, kolloidalen Fibrillen in das Lumen hinein mit teilweisem Lumenverschluß) und Venolen, sowie arteriosklerotische Läsionen kleiner Arterien und Arteriolen wurden bei Diabetikern vermehrt gefunden.

#### 2.6. Diabetogene Veränderungen der Muskeln

Die Muskelkapillaren sind wie oben erwähnt heute Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die Basalmembran dient als Modell für Experimente zur Pathogenese (SIPERSTEIN, 1968) und gehört zu einem der wichtigsten Parameter der Mikroangiopathie (WILLIAMSON, 1977). Klinisch ist sie - allein bestehend - bislang

bislang ohne Relevanz.

Der normale Aufbau der Kapillarwand, eine kontinuierliche Lage von Endothelzellen, Basalmembran, vereinzelt Perizyten zeigt sich im Elektronenmikroskop bei Diabetikern dahingehend verändert, daß es als wichtigsten Punkt zur Verdickung der Basalmembran kommt, die homogen oder zwiebelschalenartig werden kann (GOEBEL, 1978). Daneben sieht man gelegentlich blasige Auftreibungen der Endothelzellen mit Verlust der Organellen, die bis zur Zerstörung der Zelle gehen kann. In diesen Fällen steht nur noch die Basalmembran. Die Vorgänge können auch die Perizyten betreffen und hier zur Lyse führen.

### III. FRAGESTELLUNG DER ARBEIT :

#### Ist die Retinopathia diabetica organspezifisch ?

Der Augenhintergrund weist bei Diabetes mellitus charakteristische Veränderungen auf (siehe S. 22 ). Diese fordern drei Fragen:

1. ob die Rd organspezifisch ist,
2. ob die Rd (ob nun spezifisch oder nicht) mit vaskulären Veränderungen anderer Provinzen korreliert ist, somit Teil eines Systemprozesses ?

Da dem Diabetes mellitus eine generalisierte Stoffwechselerkrankung mit Makro- und Mikroangiopathie zugrundeliegt, muß weiter gefragt werden :

3. ob es sich um ein für den Diabetes mellitus spezifisches, morphologisches Gefäßgeschehen handelt, oder aber ob dieses auch bei Arteriosklerose, Hypertonie, Endangiitis, etc. auftritt.

Der Augenhintergrund ist vorzüglich biomikroskopisch zu untersuchen. Die Ophthalmoskopie , und auch die Kontaktglasuntersuchung des Fundus mit Vergrößerung bis zu 50-fach, erlaubt eine Art Vitalmikroskopie. Die Fluoreszenz-Angiographie (siehe S. 9 ) ermöglicht die exakte Darstellung bereits der Kapillaren und feinsten Wandstörungen derselben. Die frühe Diagnose feinsten Gefäßveränderungen bei

Diabetes mellitus ist nur am Augenhintergrund in dieser Präzision möglich.

Eine Fülle von Untersuchungen hat sich in den vergangenen Jahrzehnten mit dem morphologischen Bild der Rd befaßt. Umfangreiche Studien galten der klinischen Verlaufsform dieser Erkrankung und ihren Komplikationen (Cataract, Glaukom, etc.), sowie der Häufigkeit des Auftretens der Rd und der prognostischen Einschätzung derselben. Nur schwer übersehbar ist die Literatur zur Therapie und umfangreich sind die Arbeiten zum experimentellen Dm und Dm bei Mäuse- und Rattenstämmen für Laboratoriumszwecke.

Es fällt aber auf, daß nur wenige Arbeiten sich mit der Spezifität und Korrelation der Retinopathia diabetica mit Gefäßveränderungen in anderen Organen bzw. Gefäßsystemen beschäftigt. Dies mag damit begründet sein, daß letztlich nur über histopathologische Untersuchungen eine gute Korrelation der Organbeteiligung bei generalisierten Gefäßerkrankungen ermittelt werden kann und Untersuchungen dieser Art beim Diabetes mellitus daran scheitern, daß nur ausgeprägte, mit zusätzlichen vaskulären Komplikationen versehene Fälle zur Autopsie kommen. Das Bild der Mikroangiopathie wird durch sekundäre Prozesse überlagert.

Bislang bekannte Befunde .

ASHTON ist 1949 bereits anhand von 21 Fällen der Organbeteiligung bei Diabetes mellitus nachgegangen; FRIEDENWALD untersuchte 1950 10 Fälle von Diabetes mellitus histopathologisch zur Verteilung der Gefäßveränderungen; YANOFF bearbeitete dieses Problem 1966 an Organbeteiligung bei diabetischer Mikroangiopathie.

Vergleicht man die Gefäßveränderungen an Auge, Hirn, Niere, Herz, Muskel, etc., so sind folgende Befunde zu erheben:

Basalmembranverdickung an den Kapillaren

Fibrosierung der Arteriolenwandung

arteriosklerotische Wandumbauten

Gefäßverschlüsse

Gefäßproliferationen an Herz und Niere

In der Netzhaut des Auges sind beschrieben:

Mikroaneurysmen

Gefäßproliferationen (innerhalb der Retina und in den Glaskörper)

Blutungen aus pathologisch veränderten Gefäßen in Netzhaut und Glaskörper

In der Uvea (Aderhaut, Iris und Ciliarkörper) werden bei Diabetes mellitus erkannt:

Iris: Proliferation fibrovaskulären Gewebes an der Irisvorderfläche mit Basalmembranverdickung, die allerdings diabetesunspezifisch ist.

Ciliarkörper: Verdickung der Basalmembran des Pigmentepithels. Obliteration von Kapillaren ohne Basalmembranverdickung.

Chorioidea: Verdickung der BRUCHschen Membran und der Septen zwischen den Choriokapillaren.

Die Gefäßveränderungen in der Uvea treten auch bei anderen Gefäßerkrankungen auf, so z.B. bei der Venenthrombose.

### 3.1. Untersuchungsmethode

Auffälligster Befund bei einer Rd sind Kapillarveränderungen, Mikroaneurysmen und Gefäßproliferationen. Das Hauptaugenmerk der Untersuchung wird auf den Nachweis von Mikroaneurysmen gerichtet, da diese ein besonderes Charakteristikum der Erkrankung am Auge darstellen. Auf das Vorkommen von Kapillar- sowie Arteriolenveränderungen bei Diabetes mellitus, bereits früher Gegenstand pathologisch-anatomischer Untersuchungen (siehe FRIEDENWALD, 1949; ASHTON, 1950; 1974; etc.) wird gleichfalls eingegangen.

So gut klinisch und auch pathologisch-anatomisch über Digestionsverfahren eine Retinopathia diabetica und damit Mikroaneurysmen erkennbar sind, so schwierig gestaltet sich der Nachweis von Mikroaneurysmen in anderen Organen. FRIEDENWALD hat bereits 1950 in seiner wegweisenden morphologischen Arbeit (Proctor Lecture) zur diabetogenen Retinopathie auf die unge-

wöhnlichen Schwierigkeiten der Darstellung von Mikroaneurysmen in Serienschnitten an anderen Organen hingewiesen. Es wurde für die hier vorgelegte Untersuchung deshalb ein Perfusionsverfahren verwendet, mit dem die Suche nach Mikroaneurysmen in anderen Organen ( so vor allem Hirn, Niere, Herz, Muskel) erleichtert und treffsicherer wurde (siehe S. 42ff). Dieses Verfahren wird ergänzt durch Routine-Färbemethoden zur differentialdiagnostischen Abgrenzung vorgefundener Gefäßveränderungen. Am perfundierten Auge wurde außerdem das Digestionsverfahren angewendet (siehe S. 46 ).

## Methodik der Gefäßdarstellung

### 3.1.1. Gefäßdarstellung durch Perfusion

Die Gefäße werden während der Obduktion durch intravasale Injektion von Barium-Sulfat-Gelatine als Suspension gefüllt und dargestellt. Hierfür werden 9 g Gelatine pro 1 l Wasser erhitzt und gelöst. Danach Zusatz von Barium-Sulfat-Suspension (Mikropaque ) im Verhältnis 1:1; abkühlen lassen und anschließend perfundieren. Die ausreichende Perfusion läßt sich über die Gewebeabblassung erkennen,

A. Injektions-Methodik der einzelnen Gefäß-Systeme

1. Hirn und Auge: Beidseits Katheterfüllung der A. carotis interna in situ bis der Farbstoff in den Bindehautgefäßen erscheint. Danach Entnahme der Organe.
2. Herz: Entnahme des Organs. Vernähung der Herzklappen. Katheterfüllung der A.coronaria dextra und sinistra.
3. Niere: Entnahme des Organs unter Erhalt der A. renalis. Injektion über die A.renalis bis zur Abblassung des Rindengewebes der Niere.
4. Muskelgewebe: Entnahme aus dem M.triceps surae. Injektion zuvor über die A. poplitea.

B. Formol-Fixation

Unmittelbar nach der Injektion Härtung der Gelatine für 3 Stunden bei + 4°C im Kühlschrank. Danach Formol-Fixierung für 24 Stunden. Das formolfixierte Material wird danach in 1 mm starke Scheiben zerlegt. Schnittführung: Herzmuskel: horizontal von der Basis bis zur Apex. Niere: longitudinal und parallel zum Nierenbecken. Muskel: parallel zum Faserverlauf. Hirn: Frontalschnitte aus

Frontalhirn, Parietalhirn, Occipitalhirn, Stammganglien, Brücke, Corpora mammilaria, Kleinhirn, Medulla oblongata. Rückenmark. Auge: wird vorerst nicht zerlegt.

Das nunmehr formolfixierte Gewebe wird nach der Methode von SCHAPER aufgehellt.

#### C. Aufhellungsmethode nach SCHAPER (1971)

Wässerung des Präparates. Eingeben in aufsteigende Alkoholreihe (70, 80, 90, 97, 100 % für jeweils 24 Stunden). Anschließend Eingabe in Benzol für 24 Stunden und Überführen in SPALTEHOLZ-Lösung, d.h. 3 Teile Benzylbenzoat und 4 Teile Methylbenzoat. Im Anschluß hieran erfolgt die Betrachtung des Gewebes im Durch- und Auflicht-Mikroskop

Methodik der Untersuchung der Gewebescheiben im Auflicht und Durchlicht.

1 bis 2 mm messende Gewebe-Scheiben werden nach Aufhellung (SCHAPER-Verfahren) im Durch- und Auflicht untersucht und fotografiert. Eine dreidimensionale Gefäßdarstellung ist möglich (Abb.15a).



Abb. 15a: 758/80. Hirn-Rinde. Normalbefund.  
Perfusions-Aufhellungspräparat. M = 1:20.

### 3.1.2. Gewebe- und Gefäßuntersuchung mit Standard- färbungen

Zusätzlich erfolgen Standard-Gewebefärbungen wie H.E., van Gieson und PAS vor der Aufhellung nach SCHAPER, die einen Vergleich mit der Injektions- und Aufhellungstechnik gestatteten. Sie lassen erkennen, ob die Füllung der Kapillaren mit Barium-Sulfat voll erreicht worden war (Abb. 15b).

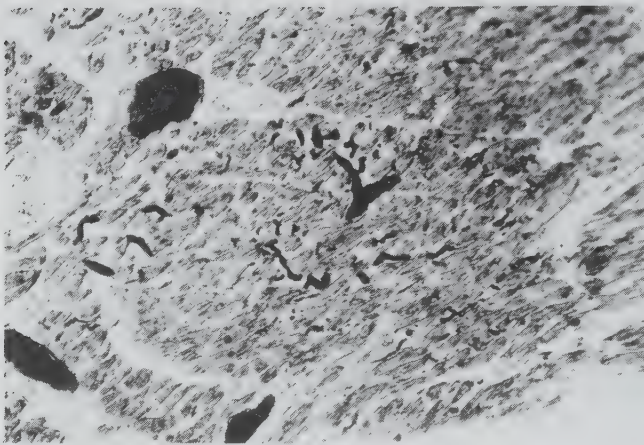


Abb. 15b

Abb. 15b: Herzschnitt. Gute Kapillarfüllung.  
Perfusions-Präparat. HE-Färbung. M = 1:100

Hatten sich in der Durch- und Auflicht-Beurteilung der injizierten Gewebe Auffälligkeiten ergeben, so wurden diese zusätzlich in Serienschnitten untersucht und über Standard-Methoden (H.E., van GIESON, PAS) angefärbt.

### 3.1.3. Kombinierte Perfusion / Digestion (Auge)

Das Auge wurde gleichfalls zunächst nach Injektion und Formalinfixierung makroskopisch kontrolliert und Standardfärbungen durchgeführt. Zusätzlich er-

folgte die Trypsin-Digestion nach KUWABARA und COGAN (1960) zur Gefäßdarstellung der isolierten Netzhaut.

Methode der Trypsin-Digestion:

Wässerung für 12 Stunden nach Formolfixierung. Präparation der Netzhaut von Aderhaut und Glaskörper und Eingabe in Trypsinlösung (3 %ig = 3 g/100 c Trispuffer pH 7,8) für 45 Minuten in einem Inkubator bis zur Aufklärung der Retina.

Unter Wasser Lösung der Netzhautgefäße von der inneren Grenzmembran und Aufziehen des Gefäßapparates auf den Objektträger. Über 24 Stunden Trocknung des Präparates, danach Anfärbung nach PAS. Mittels dieser Methode lassen sich Netzhautgefäße, Endothel, Perizyten und Mikroaneurysmen gut darstellen (siehe Abb. 16, Abb. 17). Zum Vergleich wurde in einem Fall das zweite Auge in SPALTEHOLZ-Lösung eingegeben; es zeigte sich jedoch, daß die Aufhellung am Auge keine weitere zusätzliche Information brachte.



Abb. 16

Abb. 16: 114/81. Retina. Normalbefund. Perfusions-Digestions-Präparat. Durchlichtfoto. M = 1:60

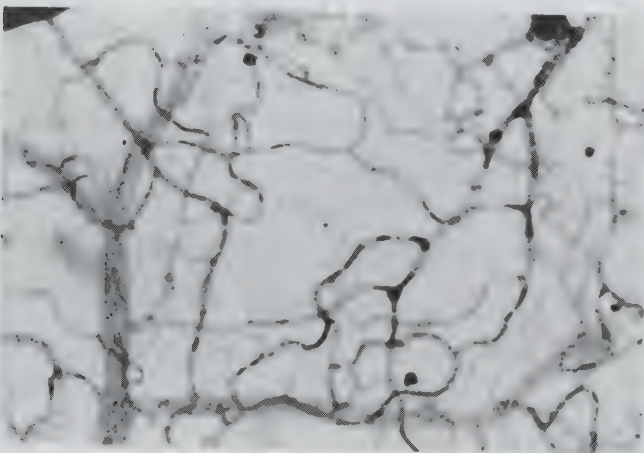


Abb. 17

Abb. 17: 251/81. Retina. Normalbefund. Perfusions-Digestions-Präparat. Auflichtfoto. M = 1:100

### 3.2. Untersuchungsmaterial

Untersucht wurden 20 Fälle mit Diabetes mellitus, die in den Innenstadtkliniken sowie im Klinikum Großhadern München stationär behandelt wurden und an den Folgen des Diabetes mellitus oder anderer Grunderkrankungen verstarben. In 19 Fällen handelt es sich um einen primären Diabetes mellitus, in 1 Fall lag der Diabetes nach Pankreatektomie vor. Die Beobachtungsdauer des Diabetes mellitus war in unserem Sektionsgut zwischen wenigen Tagen (es wurden hier praefinal extrem hohe BZ-Werte gefunden) und 20 Jahren (genaue Aufschlüsselung siehe Gesamt-Tabelle 14).

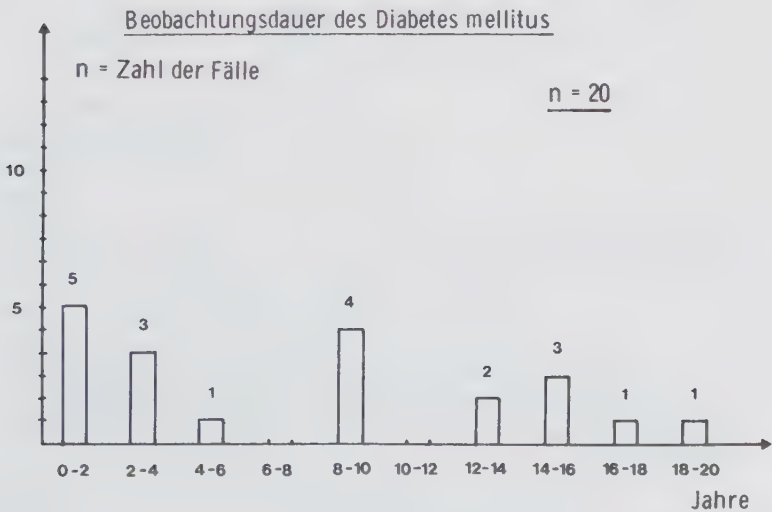


Tabelle 1

Tab. 1: Diabetes-Dauer der untersuchten Fälle

Die Therapie bestand in der Mehrzahl der Fälle aus Insulin und oralen Antidiabetika (Tab. 2).

|                 |                     |        |
|-----------------|---------------------|--------|
| <u>Therapie</u> | Insulin             | n = 13 |
|                 | orale Antidiabetika | n = 4  |
|                 | Diät                | n = 2  |
|                 | keine Therapie      | n = 1  |

Tabelle 2

Tab.2: Therapie des Diabetes mellitus der  
Untersuchungsgruppe

Das Lebensalter betrug in 2/3 der Fälle mehr als 60 Jahre (Tab. 3).

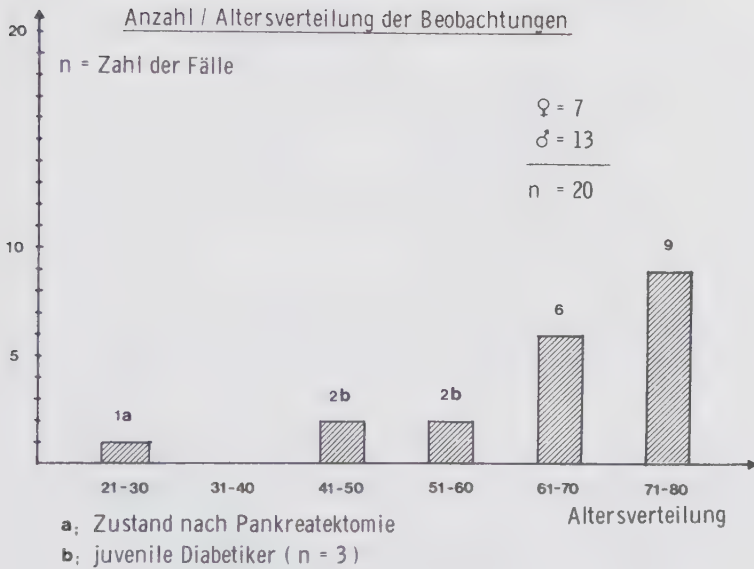


Tabelle 3

Tab. 3: Altersverteilung der Untersuchungsgruppe;  
in 19 Fällen lag ein primärer Diabetes mellitus  
vor, in einem Fall bestand ein Diabetes mellitus  
nach Pankreatektomie.

Fast alle Patienten zeigten ein deutliches Übergewicht (Tab. 4)

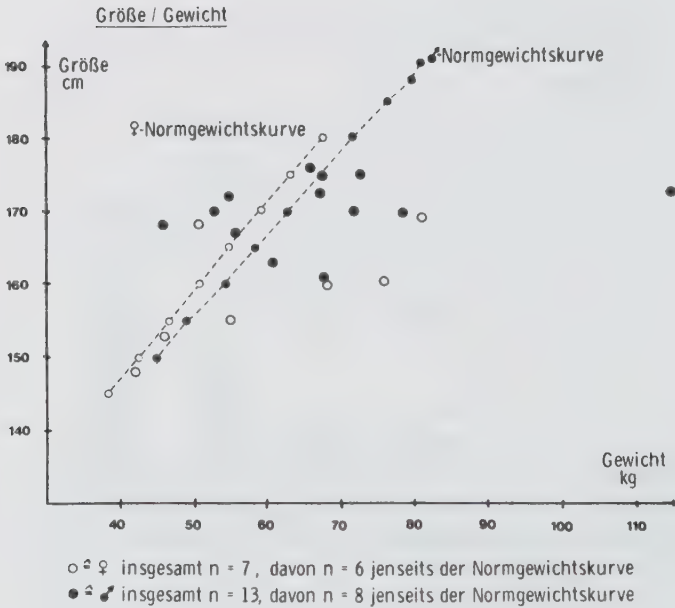


Tabelle 4

Tab. 4: Darstellung von Körpergewicht der Untersuchungsgruppe. Ungefülltes O bedeutet weiblich, ausgefülltes O männlich; 6 von 7 weiblichen Patienten und 8 von 13 männlichen Patienten wiesen ein Gewicht über der Norm auf (Normgewicht definiert als 10 bzw. 15 % der Körpergröße - 100 cm).

und erhöhte systolische Blutdruckwerte (Tab. 5).

| <u>Blutdruck</u> | n = 20 | RR (mm Hg) | n |
|------------------|--------|------------|---|
| systolisch       |        | - 120      | 2 |
|                  |        | 130        | 2 |
|                  |        | 140        | 1 |
| obere Normgrenze |        | 150        | 3 |
|                  |        | 160        | 2 |
|                  |        | 170        | 0 |
|                  |        | 180        | 3 |
|                  |        | 200        | 4 |
|                  |        | 220        | 1 |
|                  |        | 240        | 1 |
|                  |        | 270        | 1 |

RR über 140 mm Hg n = 15 = 75%

Tabelle 5

Tab. 5: Systolische Blutdruckwerte der Untersuchungsgruppe; in 15 Fällen lag ein Hypertonus vor.

In jeweils 5 Fällen war eine Retinopathia diabetica, eine Polyneuropathia diabetica und eine Niereninsuffizienz bekannt (Tab. 6).

### Klinische Befunde

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| Retinopathia diabetica    | n = 5 |
| Polyneuropathia diabetica | n = 5 |
| Niereninsuffizienz        | n = 5 |

Tabelle 6

Tab. 6: Anzahl der klinisch bekannten diabetischen Veränderungen.

Als Todesursache wurden vornehmlich Diabetes mellitus-Komplikationen gefunden (Tab. 7).

Todesursachen

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| Myokardinfarkt              | n = 4 |
| HKV bei ASK oder CSK        | n = 8 |
| Gastrointestinale Blutung   | n = 1 |
| Aneurysmablutung            | n = 1 |
| Sepsis                      | n = 1 |
| Schilddrüsen-Ca             | n = 1 |
| Versagen der zentralen Reg. | n = 2 |
| Septischer Schock           | n = 1 |
| Lungenembolie               | n = 1 |

Tabelle 7

Tab. 7: Todesursachenverteilung der Untersuchungsgruppe

Bei der makroskopischen Untersuchung zeigten sich in 19 von 20 Fällen geringe bis hochgradige arteriosklerotische Wandveränderungen sowohl der großen Körpergefäße (Tab. 8) als auch der Coronargefäße (Tab. 9).

### Arteriosklerose der großen Gefäße

|              |        |        |
|--------------|--------|--------|
| keine        | n = 1  |        |
| geringgradig | n = 2  |        |
| mittelgradig | n = 5  |        |
| hochgradig   | n = 12 | n = 20 |

---

geringgradig = Wandveränderungen

mittelgradig = Lumeneinengungen

hochgradig = stenosierend

Tabelle 8

Tab. 8: Anzahl der makroskopischen arteriosklerotischen Gefäßveränderungen der Untersuchungsgruppe.

### Arteriosklerose der Coronargefäße

|              |        |        |
|--------------|--------|--------|
| keine        | n = 1  |        |
| geringgradig | n = 2  |        |
| mittelgradig | n = 6  |        |
| hochgradig   | n = 10 | n = 19 |

Tabelle 9

Tab. 9: Verteilung der arteriosklerotischen Coronargefäßveränderungen der Untersuchungsgruppe

Das kritische Herzgewicht von 500 g wurde in 12 Fällen überschritten (Tab. 10) und war eng mit dem jeweiligen Hypertonus korreliert (Tab. 11).

Herzgewicht

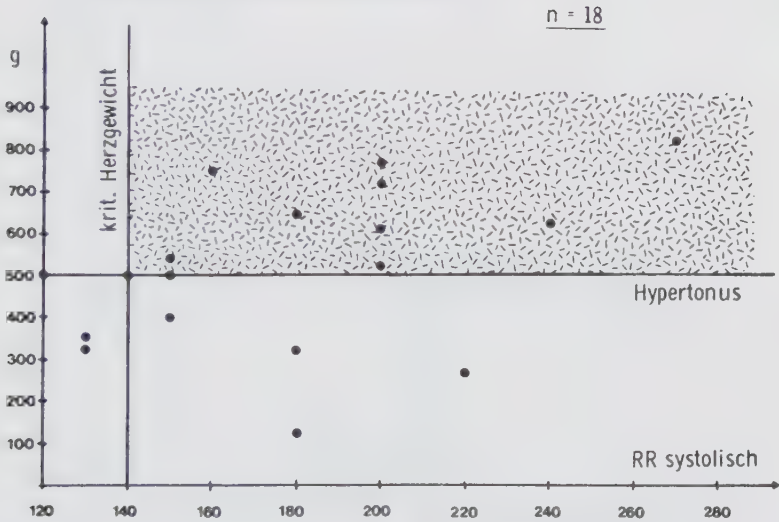
|             |       |
|-------------|-------|
| 100 - 200 g | n = 1 |
| 200 - 300 g | n = 1 |
| 300 - 400 g | n = 3 |
| 400 - 500 g | n = 1 |
| 500 - 600 g | n = 5 |
| 600 - 700 g | n = 3 |
| 700 - 800 g | n = 3 |
| 800 - 900 g | n = 1 |

Kritisches Herzgewicht 500 g    n = 12 über 500 g

Tabelle 10

Tab. 10: Herzgewichtverteilung der Untersuchungsgruppe

# Herzgewicht / systolische Blutdruckwerte



Gruppe der Patienten mit Überschreiten des kritischen Herzgewichts bei gleichzeitigem Hypertonus

kritisches Herzgewicht : 500 g

|                     |                 |       |
|---------------------|-----------------|-------|
| RR $\leq$ 140 mm Hg | HG $\leq$ 500 g | n = 4 |
| RR $\leq$ 140 mm Hg | HG > 500 g      | n = 0 |
| RR > 140 mm Hg      | HG $\leq$ 500 g | n = 5 |
| RR > 140 mm Hg      | HG > 500 g      | n = 9 |

Tabelle 11

Tab. 11: Herzgewicht und systolische Blutdruckwerte; 9 von 18 Patienten wiesen ein Herzgewicht von über 500 g bei gleichzeitigem Hypertonus auf; insgesamt lagen bei 16 von 18 Patienten die systolischen Blutdruckwerte über 140 mm Hg.

Analoge enge Beziehungen fanden sich zwischen erhöhtem Blutdruck und Coronarsklerose (Tab. 12).

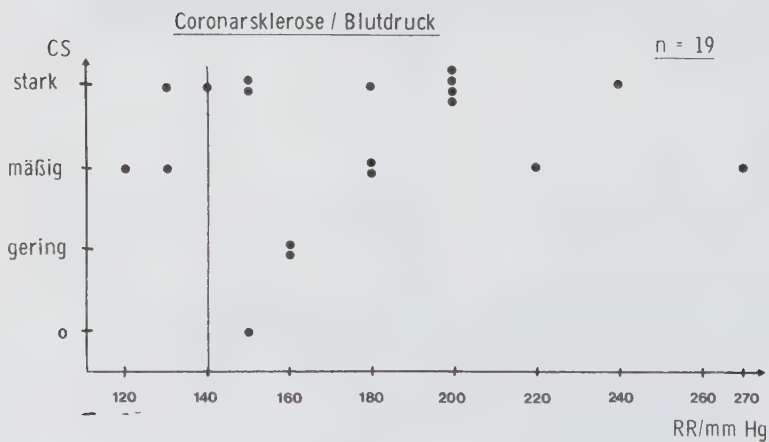


Tabelle 12

Tab. 12: Coronarsklerose und Blutdruckverteilung der Untersuchungsgruppe; in 16 von 19 Fällen lag eine Coronarsklerose bei gleichzeitigem Hypertonus vor.

Wie erwartet lag ebenso eine enge Verbindung von Coronarsklerose und Myocardverschielung vor (Tab. 13).

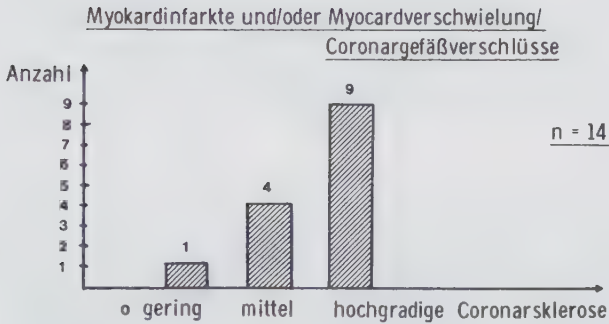


Tabelle 13

Tab. 13: Myocardveränderungen und Coronarsklerose der Untersuchungsgruppe; in 14 Fällen von geringer bis hochgradiger Coronarsklerose lagen Myokardinfarkte oder Myocardverschielungen vor.

### 3.3. Untersuchungsergebnisse \*)

#### 3.3.1. Auge (Tabelle 15)

Zur Auswertung verwendet wurde das Perfusions-Digestionsverfahren, sowie die Standard-Färbungen. Es zeigte sich bei der Barium-Sulfat-Perfusion, daß die Substanz bis in die Arterien und Kapillaren hinein infundiert war (Abb. 18 und Abb. 20).

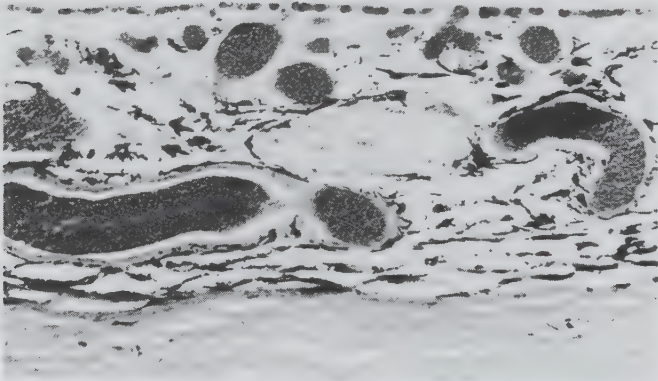


Abb. 18

Abb. 18: 758/80. Aderhaut mit guter BaSO<sub>4</sub>-Füllung bis in die Choriocapillaris hinein. Perfusions-Präparat. HE-Färbung. M = 1:250

---

\*) Die Zusammenstellung aller relevanten Untersuchungsergebnisse erfolgt in einer Gesamttabelle (Tab. 14).

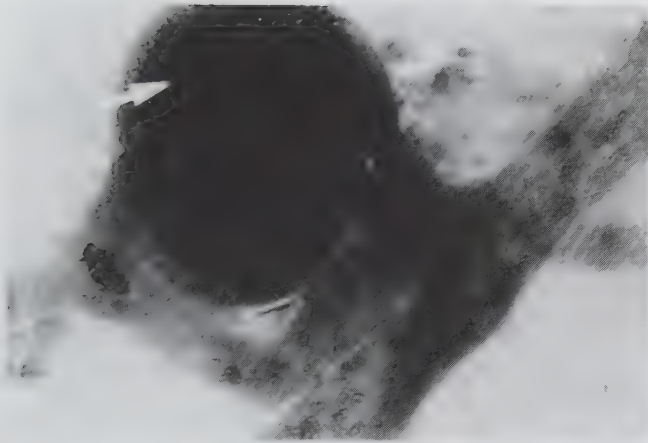


Abb. 19

Abb. 19: 251/81. Retina. Hyalinisiertes Mikroaneurysma. Erkennbar ist, daß nur eine Teilfüllung erfolgte (Pfeil). Perfusions-Digestions-Präparat. M = 1:700

Die Mikroaneurysmen (MA) an Kapillaren und Arteriolen ließen sich indes nicht konstant fällen. Dies war zu erwarten angesichts der Tatsache, daß das Lumen der Mikroaneurysmen mehr oder minder geweblich organisiert und damit verlegt ist ("Thrombosierung"). Ein Eindringen des Barium-Sulfats war somit nicht immer möglich. Analoges läßt sich bei der klinischen Methode der Fluoreszenz-Angiographie des Augenhintergrundes beobachten. Auch hier ist eine Farbstoff-Füllung in einem Teil der Mikroaneurysmen nicht möglich. Die ergänzende Digestion (Trypsinierung nach ASHTON) erlaubte das Auffinden auch obliterierter Mikroaneurysmen. Ergänzend wurde

zur histopathologischen Darstellung der Mikroaneurysmen das Schnittpräparat mit H.E., v.G. und PAS-Färbung herangezogen (siehe S. 22 ). Hiermit gelingt eine zusätzliche, jedoch keine lückenlose Erfassung der Mikroaneurysmen.

### Mikroaneurysmen

In 19 Fällen konnte eine Untersuchung der Augen anhand der Perfusions- und Standard-Färbemethoden erfolgen. Es fanden sich hierbei Mikroaneurysmen in insgesamt 9 Fällen (758/80; GH 8/81; GH 20/81; GH 50/81; 60/81; GH 62/81; GH 114/81; 121/81, 251/81). In 47 % des untersuchten Materials ließen sich somit Mikroaneurysmen als Diabeteszeichen am Auge erkennen (Abb. 20).

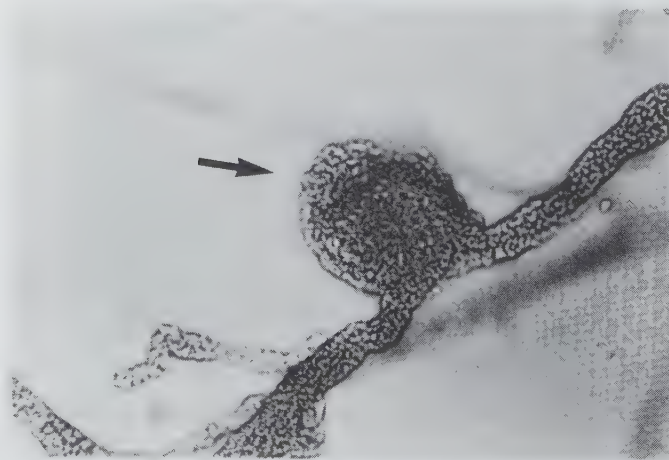


Abb. 20

Abb. 20: 758/80. Retina. Mikroaneurysma (Pfeil).  
Perfusions-Digestions-Präparat. M = 1: 400

In all diesen 9 Fällen lag ein Herz-Kreislaufversagen als Todesursache zugrunde (siehe Tab.14).

### Perizytenverlust

Der Verlust intramuraler Perizyten drückt sich in einer zahlenmäßigen Änderung des Verhältnisses der intramuralen Perizyten zu den Endothelzellen aus, das normalerweise 1:1 besteht. Lag eine Relation von 1:3 und darunter vor, so wurde diese als pathologisch bezeichnet. Man wird - neben Änderungen der Membranfunktion, d.h. der Gefäß-Netzhaut-Schranke - wohl zu Recht den Perizytenverlust als morphologischen Parameter der Gefäßwandschädigung mit Störung der Schrankenfunktion ansehen müssen. Diese kommt in der Fluoreszenz-Angiographie gleichfalls über sog. "Leckagen" gut zur Darstellung (s. Abb. 5b, S. 16). Der Verlust intramuraler Perizyten geht nach COGAN (1961) mit Tonusverlust der Gefäße einher und tritt nicht homogen am Fundus auf. Auch die Fluoreszein-Leckagen sind nicht homogen, sondern eher fleckförmig über den Fundus verteilt. Dieses wiederum entspricht den fleckförmigen Defekten bei Gesichtsfelduntersuchungen, falls es mit Nekrosen des Netzhautgewebes gekoppelt war.

In 6 der 19 Fälle ließ sich im Digestionspräparat ein Perizytenverlust nachweisen (GH 20/81; GH 60/81; GH 114/81; 121/81; GH 128/81, GH 223/81 und GH 224(71), der in 3 Fällen mit Mikroaneurysmen einherging (GH 20/81; GH 114/81; GH 60/81).

Verdickung der Basalmembran des pigmentierten  
Ciliarkörperepithels

In 10 Fällen konnte lichtmikroskopisch eine mehr oder minder ausgeprägte Verdickung der Basalmembran des pigmentierten Ciliarkörperepithels erkannt werden, die in nur 2 Fällen ohne weitere diabetogene Veränderungen am Auge einherging (Abb. 21).

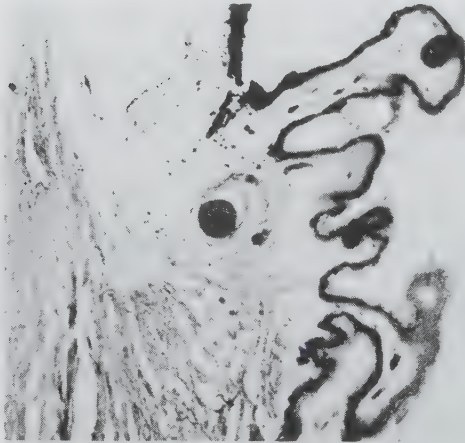


Abb. 21

Abb. 21: GH 8/81. Ciliarkörper. Im Bereich der Ciliarkörper-Zotten deutlich erkennbare Verdickung der subepithelialen Basalmembran. HE-Färbung.  
M = 1: 150

Da diese Ciliarkörperveränderungen nicht unbedingt diabetesspezifisch sind, sollen sie aus der weiteren Betrachtung herausgelassen werden. Sie lassen sich klinisch nicht erkennen.

### Zusammenfassung

Gesichert einer Retinopathia diabetica zuordbare morphologische Veränderungen (Mikroaneurysmen (9), Perizytenverlust (6)) ließen sich somit am Auge zwölfmal nachweisen, d.h. in 63 % . Dies entspricht den klinischen Erfahrungen, daß in ca. 50 % und mehr in der Gesamtgruppe der Diabetiker aller Verlaufsformen und Stadien sich eine Retinopathia diabetica beobachten läßt.

### 3.3.2. Hirn

In 15 der 20 Beobachtungen konnte eine Untersuchung verschiedener Hirnabschnitte mittels Perfusions-Digestionstechnik und am Schnittpräparat bei Standardfärbungen durchgeführt werden. Kontrolliert wurden 1 cm dicke, über beide Hemisphären gehende Gewebeblöcke aus Frontalhirn, Parietalhirn, Occipitalhirn, Kleinhirn, Ventrikelwandung, Insel, Stammganglien, Corpora mamillaria, Medulla oblongata und Brücke. In 5 der 15 Fälle gelang keine komplette Perfusion des Hirngewebes (121/81; 144/81; GH 224/81; GH 239/81; 251/81) (siehe Tabelle 14); in weiteren 10 Fällen erfolgte eine regio-

nal unterschiedliche Perfusion mit Barium-Sulfat  
(siehe Tabelle 14).

In keinem der vorliegenden 15 Fälle ließen sich an Gewe-  
beblöcken und/oder Gewebeschnitten des Hirns Mikroaneu-  
rysmen, wie man diese an den Augenpräparaten gefunden  
hatte, nachweisen. Hierbei sind von besonderem Interesse  
jene Fälle, die eindeutig oculäre, diabetogene Befunde  
(Mikroaneurysmen, Perizytenverlust) aufwiesen (758/80;  
GH 8/81; GH 29/81; GH 60/81; GH 114/81; 251/81, 128/81;  
GH 223/81, GH 224/81). Es bestand in diesen insgesamt 9  
Beobachtungen ein Diabetes mellitus von 2 bis 5 Jahren  
in 2 Fällen und von 5 und mehr Jahren in den restlichen  
7 Fällen. In allen Fällen lag eine Nierenbeteiligung  
vor (Tabelle 14).

Auffällig war eine Schlängelung von Gefäßen im Mark- und  
Rindenbereich der verschiedenen Abschnitte untersuchter  
Gewebeblöcke, wie sie von CERLETTI (1910) beschrieben  
wurde (Abb. 22, Abb. 23).



Abb. 22

Abb. 22 758/80. Hirn (frontal). CERLETTI-Gefäß-Konvolut.  
Perfusions-Aufhellungspräparat. M = 1:260

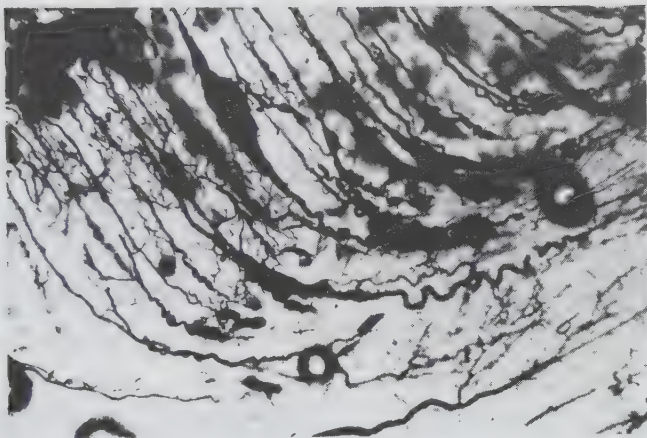


Abb. 23

Abb. 23: 758/80. Hirn. Marklager. Korkenzieherartige Gefäße nach CERLETTI. Perfusions-Aufhellungspräparat. Durchlichtfoto. M = 1:130

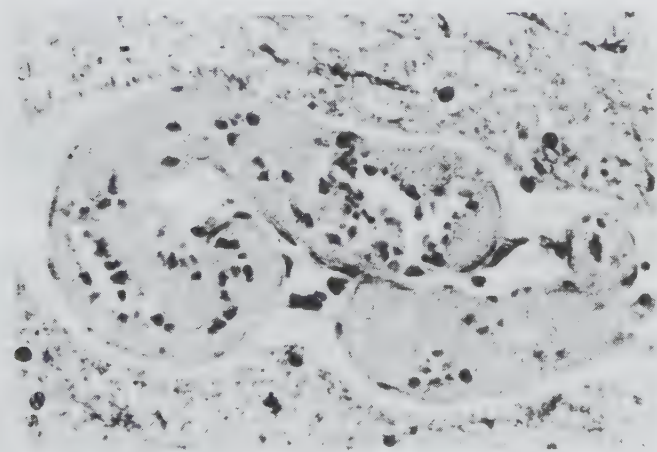


Abb. 24

Abb. 24: 758/80. Hirnschnitt. CERLETTI-Gefäß-Konvolut. HE-Färbung. M = 1:200

Es läßt sich keine Zuordnung zu diabetogenen Gefäßveränderungen hierbei erkennen; auch ist eine solche bislang nicht vermutet worden. Stellt man all jene Fälle mit gesicherter Retinopathia diabetica zusammen, so ist nur in 4 von 12 Beobachtungen hierbei eine solche intracerebrale Gefäßschlängelung nach CERLETTI zu verzeichnen (758/80; 128/81; GH 224/81; 144/81). Nimmt man andererseits die Korrelation jener Beobachtungen mit CERLETTI-Gefäßschlängelung des Hirns und Retinopathie heraus, so läßt sich in 4 von 7 Fällen eine Zuordnung erkennen. Da jedoch in der vorliegenden Untersuchung der Frage nach Vorkommen von CERLETTI-Gefäßen bei Nicht-Diabetikern nicht nachgegangen wurde, wird man hier die im Aufhellungspräparat erkannten intracerebralen Gefäßveränderungen nicht einem Diabetes mellitus zuordnen können.

### 3.3.3. Niere

In allen Fällen war die Barium-Sulfat-Perfusion der Gefäße über die A. renalis möglich, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß aufgrund zum Teil ausgedehnter Gefäßeingengungen und -verschlüsse. Hierdurch war in 6 Fällen eine Beurteilung über die Barium-Sulfat-Darstellung nicht möglich (GH 60/81; 81/81; GH 123/81; 128/81; 144/81; GH 181/81). Auffällig waren Artefakte, die an den Gefäßen zunächst Aneurysmen vortäuschten, die sich im Schnittpräparat jedoch nicht nachweisen ließen und sich über Rupturen der Gefäßwandung bei der Injektion erklä-

ren ließen. Analoge "Befunde" ergaben sich im Herz- und Muskelgewebe (siehe S.70 ). Echte Mikroaneurysmen wurden nicht gefunden.

Anzutreffen war eine noduläre Glomerulosklerose in 3 Fällen (GH8/81; GH 60/81; GH 114/81) nach Art eines M. KIMMELSTIEL-WILSON (Abb. 25). In diesen 3 Beobachtungen lag stets eine Retinopathia diabetica vor.

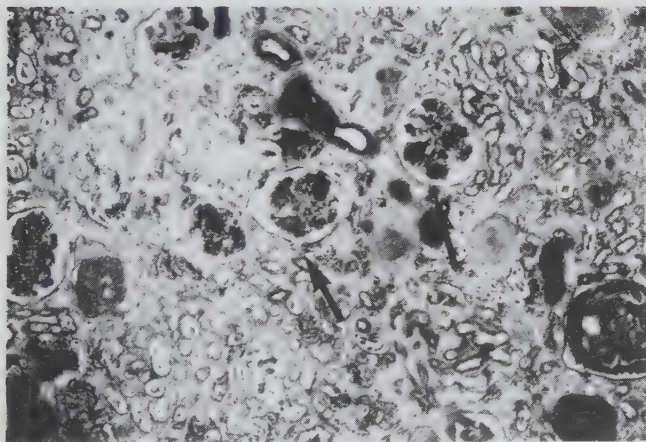


Abb. 25

Abb. 25: 114/81. Niere. Ausgeprägte, subkapsulär lokalisierte noduläre Glomerulosklerose (Pfeil). HE-Färbung. M = 1:200.

Mit nur einer Ausnahme (GH 123/81) waren stets deutliche arteriosklerotische Veränderungen darstellbar. Der abweichenden Beobachtung lag seit 4 Jahren ein sekundärer Diabetes mellitus nach Pankreatektomie zugrunde. Hierbei waren keinerlei Gefäßveränderungen

sonstiger Art bei dem 27-jährigen Patienten nachweisbar.

Im Nierenmark und im Nierenbecken-Fettlager ließen sich in 4 Fällen auffällig ausgeprägte Gefäßschlängelungen nachweisen. Diese sind wahrscheinlich arteriosklerotischer Natur, da sie durchweg bei Patienten mit ausgeprägter, generalisierter Arteriosklerose anzutreffen waren (GH 54/81; GH 114/81, GH 181/81, GH 239/81.

In den Glomerula und Tubuli ließen sich in 9 von 20 Fällen unspezifische stärkere Gefäßwandveränderungen erkennen. Diese waren viermal mit Retinopathia diabetica korreliert. Hier liegt - wie auch in der Literatur beschrieben - keine enge Korrelation zur Retinopathia diabetica somit vor; während beim spezifischen M. KIMMELSTIEL-WILSON eine strenge Korrelation gegeben ist analog klinischer Erfahrungen.

#### 3.3.4. Herz

In 17 Fällen konnte die Untersuchung mit Perfusionsmethode und in 20 Fällen die histopathologische Untersuchung an Schnittpräparaten erfolgen (Tab. 14). Nachdem FACTOR, OKUN und MINASE 1980 das Vorkommen von Mikroaneurysmen am Herzen publizierten, wurde besonderes Augenmerk auf die Untersuchung der Herzpräparate gelegt. So wurden die Präparate von der Apex bis zur

Basis in 1 - 2 mm messende, über den ganzen Herzquerschnitt gehende Blöcke unterteilt und im Durchlicht- und Auflichtmikroskop untersucht.

Auffälligerweise fanden sich - ähnlich wie bei den Nierenpräparaten - auch im Herzmuskelgewebe bei Perfusion kugel- und spindelförmige Barium-Sulfat-Anlagerungen von ca. 1 mm Durchmesser. Zunächst erweckten sie den Anschein großer Mikroaneurysmen (Abb. 28, 27a), wie sie auch von FACTOR, OKUN und MINASE (1980) beschrieben wurden.

Diese Veränderungen wurden im Durchlicht fotografiert und in Serienschnitten histologisch nachkontrolliert. Hier ließen sie sich dann als Artefakte erkennen, wobei es offensichtlich zu Gefäßrupturen bei der Perfusion gekommen ist, was man daraus erkennen kann, daß die Gefäßwand nicht homogen durchgeht. Veränderungen dieser Art wurden etliche Male gefunden und untersucht, wobei sie sich jedesmal als Artefakte darstellten (siehe Abb. 26, 27a und 27 b).

Abbildung 27a und 27b wurden trotz der schlechten Bildqualität gewählt, wobei in diesem Fall sowohl ein Foto im Auflicht als auch das dazugehörige histologische Schnittbild vorliegt.



Abb. 26

Abb.26: Herz. Artefakt (Pfeil), ein Mikroaneurysma vortäuschend. Perfusions-Aufhellungspräparat. M = 1:80

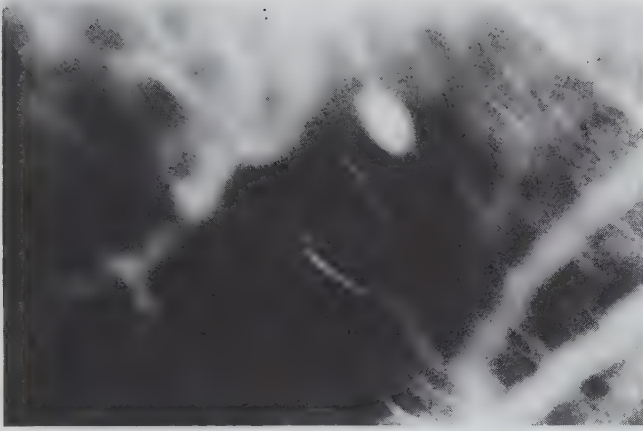


Abb. 27a

Abb. 27a:GH 60/81. Herz. Fragliches Mikroaneurysma. Perfusions-Aufhellungspräparat. M = 1:80

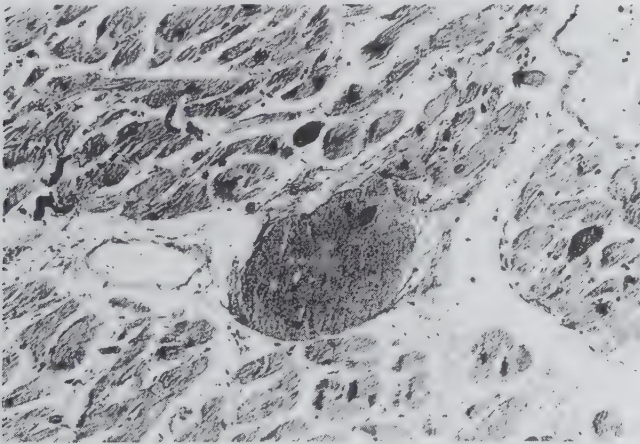


Abb. 27b

Abb. 27b:GH 60/81. Serienschnitt im Bereich des fraglichen Mikroaneurysma. Dieses stellt sich als Artefakt dar (Ruptur der Gefäßwandung während und durch die Perfusion). HE-Färbung. M = 1:250

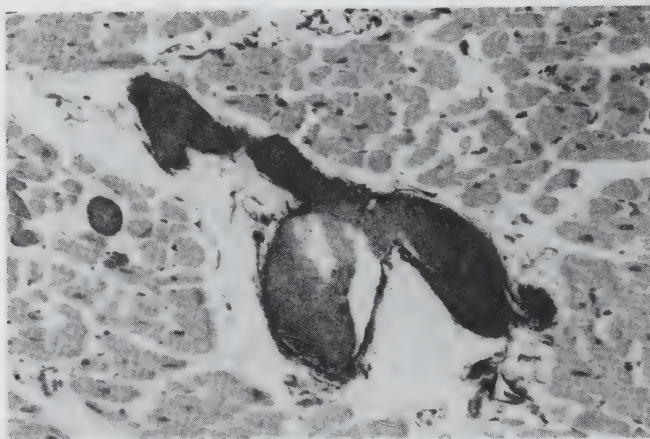


Abb. 28a

Abb. 28a, b, c: 758/80. Herz. Gefäßaussackung.  
Perfusions-Präparat. HE-Färbung. M = 1:300

In einer Beobachtung (758/80) fand sich im Perfusions-Aufhellungspräparat eine ca. 150  $\mu\text{m}$  große Gefäßwandaussackung eines Gefäßes im linken Ventrikel (Abb. 28a,b,c). Die histologische Kontrolle zeigte, daß es sich nicht um ein Artefakt, aber auch nicht um einen den retinalen Mikroaneurysmen vergleichbaren Befund handelte. Die Größe retinaler Mikroaneurysmen beträgt im Durchschnitt 25  $\mu\text{m}$ , allerhöchstens 90 bis 100  $\mu\text{m}$ ; die hier gefundene Veränderung ist wesentlich größer (ca. 150  $\mu\text{m}$ ). Dazu sind retinale Mikroaneurysmen im frischen Zustand von Endothelzellen ausgekleidet, ältere sind hyalin umgewandelt. Beides wurde hier nicht gefunden. Außerdem

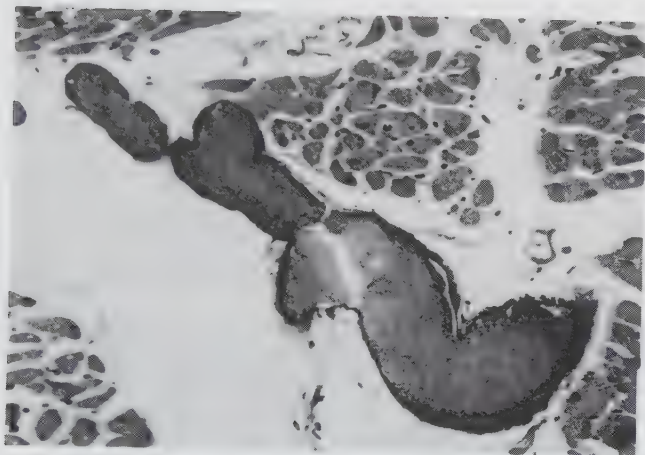


Abb. 28b

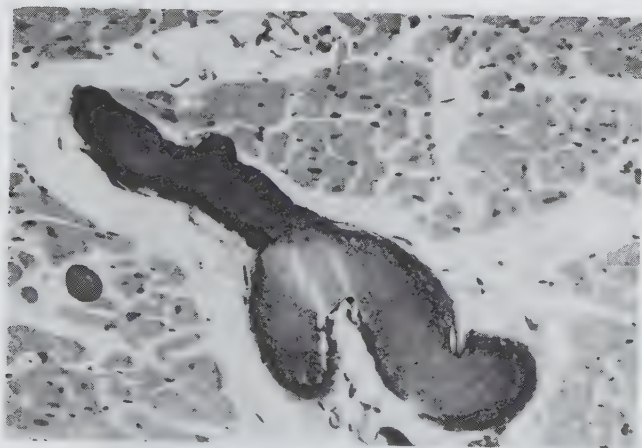


Abb. 28c

sind Mikroaneurysmen am Auge im kapillären bzw. prae-kapillären Bereich anzutreffen. Die Gefäßwand in unserer Beobachtung läßt auf eine arterioläre Aussackung schließen.

Alshäufigster und auffallendster Befund bietet sich im Perfusions-Präparat an den Arteriolen eine korkenzieherartige Schlängelung der Gefäße (Abb. 29) , zum Teil in alten Infarktgebieten, zum Teil auch nicht in topographischer Beziehung dazu. Bevorzugt liegen diese Gefäßschlängelungen subendocardial. In 14 Beobachtungen traten diese mit weiteren Gefäßveränderungen, wie z.B. Kapillarvermehrungen, auf. Eine Deutung dieser Schlängelung fällt schwer; sicherlich sind sie nicht diabetesspezifisch, sondern wohl Ausdruck des allgemeinen sklerosierenden Gefäßprozesses.

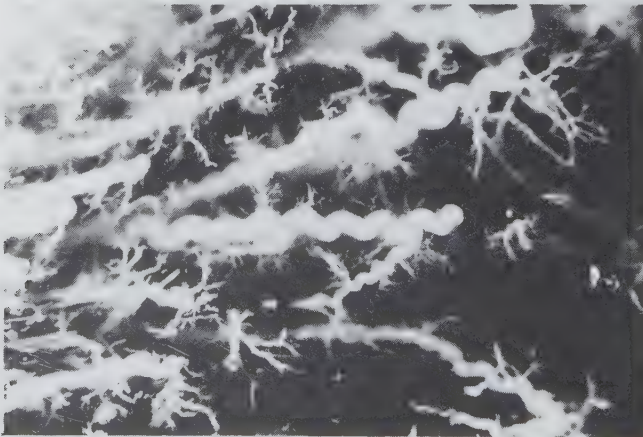


Abb. 29

Abb. 29: GH 121/81. Herzseptum. Korkenzieherartig veränderte Gefäße. Perfusions-Aufhellungspräparat.  
M = 1:130

### 3.3.5. Muskel

Im Perfusions- und Färbepreparat waren keine aneurysmatischen Gefäßwandveränderungen darstellbar. Die Perfusion reichte bis in die Kapillaren hinein, was am Schnittpräparat überprüft wurde. Auffällig bleibt in 4 Beobachtungen eine leichte Schlängelung und Knäuelbildung kleinerer Gefäße (Abb. 30).

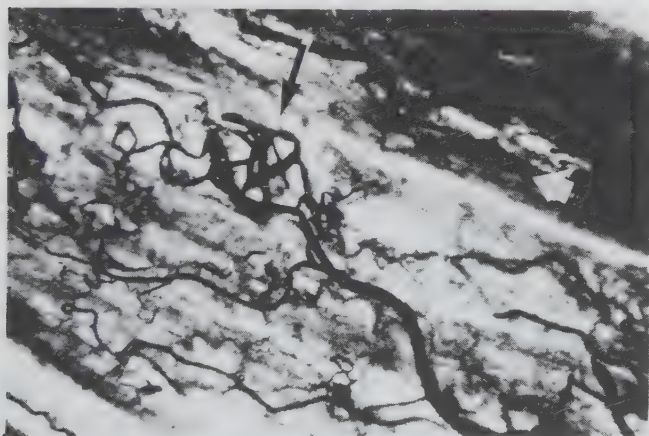


Abb. 30

Abb. 30: GH 60/81. M.triceps surae. Gefäßkonvolute (Pfeil). Perfusions-Aufhellungspräparat.  
M = 1:130

#### Zusammenfassung:

Mikroaneurysmen ließen sich nicht an Hirn, Niere, Herz und Muskel nachweisen. Auffällig in Perfusions-Präparaten waren Gefäß-Schlängelung und umschriebene, reiche Kapillarisation sowie artefaktverdächtige, kugelige Gebilde an kleinen Gefäßen.

#### IV. BESPRECHUNG DER BEFUNDE

Eine Darstellung pathologisch anatomischer Veränderungen der Gefäße bei Diabetes mellitus, ihrer Häufigkeit und sekundärer Komplikationen hierdurch ist im vorausgegangenen Teil des Berichtes erfolgt (siehe ab S. 8 ). Makroangiopathie und Mikroangiopathie beherrschen das klinische Bild.

Die diabetische Mikroangiopathie des Auges ist gekennzeichnet durch Veränderungen der Basalmembran mit Beginn an den Kapillaren, folgendem Perizytenverlust, Änderung der Wanddurchlässigkeit, Mikroaneurysmen und Gefäßproliferationen. Okuläre Gefäßveränderungen mit analogen Mikroaneurysmen finden sich praktisch bei keiner anderen systemischen Gefäßerkrankung. Man kann sie sehen bei retinalen Venenverschlüssen, bei denen auch intraretinale Gefäßproliferationen analog der Retinopathia diabetica beobachtet werden und bei M.EALES. FRIEDENWALD teilte 1950 mit, daß er bei 3 von 13 Hypertonikern nur 1 oder 2 isolierte retinale Mikroaneurysmen hat nachweisen können. Auch bei Erkrankungen anderer Art zeigte sich nur in einer Beobachtung einmal ein Mikroaneurysma (inoperables Magencarcinom, ein Glukosetoleranztest war nicht durchgeführt worden). Die Kapillarveränderungen (Membranverdickung) finden sich analog einer Retinopathia diabetica auch bei venösen Verschlüssen (Thrombose, Praethrombose, Astverschlüsse). Sie sind stets vergesellschaftet mit Volumeneinengung, wenn nicht Verschlüssen auch im

arteriellen Stromgebiet.

Der Retinopathia diabetica , d.h. der Mikroaneurysmen analoge Veränderungen sind im klinischen Bild (Funduskopie) nicht nachweisbar bei Hypertonie, Arteriosklerose oder entzündlichen Gefäßprozessen. Selten finden sich in der Fundusperipherie einmal bei älteren, nicht diabetischen Patienten Mikroaneurysma-ähnliche Gebilde. Sie lassen sich in größerer Ausbildung auch beim M. COATS als sog. Makroaneurysmen nachweisen (Abb. 31).



Abb. 31

Abb. 31: M.COATS. Makroaneurysmen (Pfeil). Gefäß-  
einscheidungen, Lipoidablagerungen.

Die Retinopathia diabetica stellt somit eine für den Diabetes mellitus spezifische, retinale Gefäßerkrankung durch die Kombination von Mikroaneurysmen, Kapillarmembranänderungen und intramuralem Perizytenverlust dar.

Die diabetische Nephropathie findet ihr Substrat in einer diffusen und/oder nodulären sowie exsudativen Glomerulosklerose. Es kommt zu Basalmembranstörung, Proliferation mesangialer Zellen und Kapillarobliterationen. Zusätzlich addiert sich eine arteriosklerotische Makroangiopathie. Capsular drops und noduläre Ablagerungen in den Glomeruli (noduläre Glomerulosklerose) zeigen eine enge Verwandtschaft zur Mikroangiopathie des Auges und werden vom Großteil der Autoren als diabetesspezifisch angesehen. Ob die sog. glomerulären Mikroaneurysmen (siehe S. 33 ) analog den Mikroaneurysmen des Auges zu bewerten sind, erscheint fraglich; sie stellen wahrscheinlich Vorstadien der Noduli dar, die keine Kugelgestalt aufweisen. Pathogenetisch unterscheiden sie sich gleichfalls, da sie über den Zusammenschluß von Kapillarschlingen entstehen und auch die Art zellulärer Reaktionen im Aneurysma (Mesangialzellen, osmiophiles Material, Fibrillenbildung) in Mikroaneurysmen des Auges nicht beobachtet wird. BLOODWORTH (1963) hält diese Veränderungen im Glomerulus nicht für ein Aneurysma, sondern eine Basalmembranveränderung, wie sie in Analogie auch in Muskel und subkutanen Kapillaren auftrete. Es muß darauf verwiesen werden, daß eine noduläre Glomerulosklerose auch bei Glomerulo-

nephritis und Lupus erythematodes beobachtet werden kann.

Im Nierenbecken sowie -mark kommen auffällige Schlängelungen großer Gefäße im Perfusionspräparat zur Darstellung. Sie sind Folge arteriosklerotischer Wandumbauten mit Stabilitätsverlust und atrophischem Umgebungsgewebe. Sie wurden nur bei älteren Patienten beobachtet und werden auch an anderen Organen beschrieben, so 1922 durch SPIELMEYER am Hirn.

Die vaskuläre Neuro- und Encephalopathie bei Diabetes mellitus geht auf Verschlüsse der kleinen Gefäße, sowie eine Makroangiopathie zurück. Beide Veränderungen sind nicht diabetesspezifisch, sondern auch bei Arteriosklerose und Hypertonus zu beobachten. Allerdings betonte schon JOSLIN (s.R.HILD, 1970), daß bei Diabetikern in 12 % ein Insult zu beobachten sei und cerebrovaskuläre Störungen bei diesen Erkrankungen wesentlich über der Frequenz bei nicht-diabetischer Arteriosklerose liegen. ASHTON hat 1949 im Rahmen einer Korrelationsuntersuchung auch Meningen und Hirn untersucht. Er konnte keine Mikroaneurysmen hierbei nachweisen. Offensichtlich werden Kapillaraneurysmen aber gelegentlich in intracerebralem Gewebe bei Hypertonie beobachtet, so von IGLESIAS und ROZAS et al., 1978; ALEX, BARON, GOLDENBERG, BLUMENTHAL, 1962, die Hirngefäße bei Diabetikern untersuchten. Sie

betonen gleichfalls die Häufigkeit von Erweichungsherden, die um 50 % über denen bei Nicht-Diabetikern lägen. Diese Autoren sehen einen Verschuß der kleinen Gefäße durch Proliferation der Endothelzellen als ein Charakteristikum der diabetischen Hirngefäßerkrankung an, betonen indes, daß diese auch bei nicht-diabetischen Patienten beobachtet werden können (in 30 % der Häufigkeit) und auch in den kleinen Gefäßen von Placenta, Coronarien und Niere auftreten. STEHBENS (1972) hält die cerebrovaskulären Veränderungen bei Diabetikern für nicht diabetesspezifisch.

In den Perfusions-Präparaten ließen sich Schlängelungen kleiner Arterien nachweisen (siehe Abb. 22) , wie sie von CERLETTI (1910) bereits beschrieben wurden. Eine Korrelation zur Retinopathia diabetica in unserem Material fand sich nicht. Die CERLETTI-Schlängelungen wurden auch von anderen Autoren beschrieben, so von SPIELMEYER (1922), erneut von ALEX, BARON, GOLDENBERG, BLUMENTHAL (1962) und sind nach HASSLER (1965) vorwiegend bei Personen mit praeseniler Demenz, also atrophisierenden Hirnprozessen anzutreffen. Bei Patienten ohne hirnatrophischem Prozeß sind sie nur jenseits des 68. Lebensjahres in seinem Material aufgetreten.

Der Herzmuskel und das coronare Gefäßsystem weisen eine auffällige häufige Beteiligung bei Diabetes mellitus auf. In der topischen Verteilung der Makroangiopathie

läßt sich erkennen, daß der Diabetiker vornehmlich arteriosklerotische Veränderungen in den Coronararterien und an peripheren Gefäßen erkennen läßt (EPSTEIN, 1977; HILD, 1977). Es ist nach EPSTEIN (1977) beachtenswert, daß bei Arteriosklerosen selbst ohne Praediabetes nach Glukosebelastung eine erhöhte Insulinmenge nachweisbar ist; dies an einem unausgewählten Patientengut, das in diesen Fällen eine Coronarerkrankung erkennen ließ. Die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels ist in der Genese der Arteriosklerose häufig konkordant. Die klinische Erfahrung, daß der Diabetes mellitus Schrittmacher der Arteriosklerose ist, ist seit langem bekannt. Daß kausale Zusammenhänge zwischen Hyperinsulinaemie (in der Frühphase eines D.m.) und Praedisposition vor einer Coronarerkrankung besteht, ist mit EPSTEIN (1977) eine bislang unwiderlegte Hypothese.

Unter den Risikofaktoren gesellt sich vornehmlich die Hypertonie in der Entwicklung der Coronarerkrankung hinzu; erst durch sie wird nach Ansicht einiger Autoren der Diabetiker hierzu praedisponiert. Mit klinisch manifester Coronarerkrankung von 40 % und einer Herzinfarktfrequenz von ca. 12 % weist der Diabetiker ein beträchtliches Risiko auf (siehe K.W.SCHNEIDER, 1977). Das Herz weist keine diabetische Mikroangiopathie auf, sondern eine Arteriopathie und Venopathie, die nicht als diabetesspezifisch, sondern als Frühmanifestation

einer Coronarsklerose gegenüber dem Nicht-Diabetiker gedeutet wird (LINDNER, 1977).

ASHTON (1949) fand weder bei Perfusionstechnik noch in Paraffinschnitten am Herzen Mikroaneurysmen. Morphologisch diabetesspezifische Organveränderungen am Herzen bei Diabetes ließen sich nicht erkennen und werden auch nicht mitgeteilt. FACTOR, OKUN und MINASE publizierten 1980 eine histopathologische Studie zum Vorkommen von Mikroaneurysmen am Herz. Verwendet wurde die Perfusionsmethode mit Microfil. Die Untersuchung erfolgte an 6 an Diabetes Erkrankten und 8 Nicht-Diabetikern. Zusätzlich wurden Paraffinschnitte angelegt. 3 der 6 Fälle aus der Diabetes-Gruppe wiesen Mikroaneurysmen auf. Die Autoren halten diese Veränderungen für diabetesspezifische Mikroaneurysmen. Eine nähere Darstellung der zusätzlichen Untersuchung an Paraffinschnitten erfolgte nicht. Auch in den Perfusions-Präparaten der hier vorgelegten Arbeit wurden ganz analoge Gebilde dargestellt und eingehend untersucht. Sie stellen sich jedoch in unseren Fällen jedesmal als Artefakte dar; die Veränderung im arteriolen Bereich war ein Einzelbefund und wurde weder in diesem Fall noch bei anderen ein weiteres Mal gefunden. Somit war eine positive Aussage zum Vorkommen von Mikroaneurysmen am Herzen in der hier vorgelegten Untersuchung nicht möglich.

Gefäßveränderungen der Skelettmuskulatur werden häufig in Vergleichs- und Korrelationsuntersuchungen bei Diabetes mellitus mit einbezogen. Dieses findet zum einen seine Begründung in der guten Gewinnbarkeit des Materials über die Muskelbiopsie. Es kommt zum anderen hinzu, daß sich an den Skelettmuskel-Kapillaren Umwandlungen beobachten lassen, die von einem Großteil der Autoren als diabetes-spezifisch angesehen werden (GOEBEL, 1978; WAHL und DEPPERMAN, 1972; BOJSEN-MOELLER, GROENBAEK und ROSTGAARD, 1963). Andere Autoren hingegen halten die Veränderungen für nicht diabetes-spezifisch, wenn auch gehäuft bei Diabetikern auftretend (WILLIAMSON, KILO, 1977; ASHTON, 1974; YODAIKEN, PARDO, 1975).

Veränderungen der Kapillarwandung (Basalmembranverdickung) treten bei Hypertonie in analoger Weise auf und lassen sich praktisch an allen Organen nachweisen. Auch ein Perizytenverlust ist erkennbar in analoger Weise zu den Kapillarveränderungen an den retinalen Gefäßen.

Mikroaneurysmen fanden sich im Muskelpräparat in keiner der zugrundeliegenden Beobachtungen. Auch aus der Literatur lassen sich keine Hinweise auf Mikroaneurysmen im Muskelgewebe gewinnen. GOEBEL (1978) hat sich eingehend in seiner Habilitationsschrift mit der diabetischen Mikroangiopathie und ihrer Verteilung auseinandergesetzt. Er sieht eine klare Korrelation zwischen Retinopathie und Nephropathie, sowie eine statistisch signifikante Korre-

lation der Basalmembrandicke der Muskelkapillaren sowohl zur Retinopathie wie zur Nephropathie. Die Bestimmung der Basalmembrandicke erscheint GOEBEL als ein brauchbarer Parameter für das Ausmaß der diabetischen Mikroangiopathie. Er sieht die Basalmembranverdickung als Manifestationsfolge eines generalisierten Krankheitsbildes. Es wird jedoch betont, daß das Vorliegen einer Basalmembranverdickung noch keineswegs für das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder Praedabetes spreche.

Folgerung aus Untersuchungen an Gefäßen bei Diabetes mellitus:

#### 4.1. Frage 1: Organspezifität der Retinopathia diabetica ?

Die Untersuchungen ergeben, daß Mikroaneurysmen nur an retinalen Gefäßen nachweisbar sind. In der Literatur werden vereinzelt Beobachtungen von Mikroaneurysmen an Herzmuskelkapillaren mitgeteilt; diese gehen aber mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Artefakte zurück. Aneurysmen in renalen Glomerula ähneln den retinalen Mikroaneurysmen, lassen jedoch einen anderen pathogenetischen Mechanismus erkennen und sind somit nicht den retinalen Mikroaneurysmen gleichzusetzen.

Dieses Resultat deckt sich mit ersten, orientierenden histopathologischen Untersuchungen von ASHTON

(1949), der als Einziger verschiedene Organsysteme auf Mikroaneurysmen kontrollierte (Meningen, Pleura, Omentum, Hirn, Leber, Pankreas, Lunge, Niere). Lediglich am Nagelbett bei 3 von 40 Patienten mit Rd konnte ASHTON vitalmikroskopisch Mikroaneurysmen erkennen, dies ist ein Befund, der in späterer Zeit nicht mehr weiter verfolgt wurde.

Kapillarveränderungen (Basalmembranverdickungen) treten auch in anderen Organen auf, wie geschildert wurde.

Gefäßproliferationen intraretinaler Art bei Rd und auch in den Glaskörper sind nur an diesen Strukturen nachweisbar und ließen sich nicht an anderem Gewebe und Organen erkennen. Auch die Literaturdurchsicht ergibt keine Hinweise auf Gefäßproliferationen anderer Lokalisation. Allerdings kann es zu Gefäßproliferationen in geringerem Umfang auch bei venösen Verschlüssen von Netzhautgefäßen kommen (siehe S. 78 ).

Das Auftreten von Mikroaneurysmen, aber auch von Kapillarveränderungen und Gefäßproliferationen, ist ein für die Retinopathia diabetica charakteristisches, also organspezifisches Substrat, bei dem Mikroaneurysmen nur am Auge zu finden sind.

4.2. Frage 2: Korrelation der Rd mit Gefäßveränderungen  
auch in anderen Abschnitten?

Die Rd ist stets mit Gefäßveränderungen in anderen Körperabschnitten verbunden. Eine isolierte Rd scheint es nach Angaben aus der Literatur und aufgrund klinischer Erfahrung nicht zu geben. Die Rd kann in seltenen Fällen auch einmal der klinischen Manifestation eines Diabetes mellitus vorausgehen.

GOEBEL's Vergleichsuntersuchungen aus dem Jahre 1978 zur Basalmembranveränderung an kleinen Gefäßen (Muskelbiopsie) ließen gleichfalls erkennen, daß eine Rd ohne Gefäßveränderungen im Muskel nicht zu beobachten ist.

4.3. Frage 3: Diabetesspezifität der Gefäßveränderungen  
an anderen Organen?

Der Nachweis der Spezifität solcher Gefäßveränderungen bei Diabetes mellitus ist schwierig zu führen. Im Vordergrund der Gefäßbeteiligung bei Diabetes mellitus steht die Mikroangiopathie mit primären Veränderungen im Bereich der Basalmembran und Kapillarwandung. Diese sind vornehmlich im Bereich der Netzhaut, der Nieren, Glomerula und der Skelettmusku-

latur nachgewiesen, werden jedoch an anderen Organen, z.B. Gastrointestinaltrakt, etc, beschrieben. Die Antwort des Kapillarsystems auf Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertonie, etc.) ist auf einige wenige Reaktionsformen beschränkt. Obwohl die Kapillarveränderungen bei Diabetes mellitus ausgedehnt und offensichtlich generalisiert sind, läßt sich hieraus nicht postulieren, daß sie nur bei Diabetes auftreten. Auch das Auftreten von Kapillarveränderungen bei experimentellem Diabetes, ihre partielle Rückbildungsschwierigkeit nach "Beendigung" eines Diabetes spricht noch nicht für die diabetogene Natur dieses Wandumbaus.

Die Beantwortung der Frage, ob es an anderen Organen diabetesspezifische und nur hierbei auftretende Veränderungen gibt, wird man von der Qualität her verneinen müssen, von der Quantität her bejahen. Das Ausmaß der Basalmembranveränderung und der Mikroangiopathie ist somit spezifisch. Die Makroangiopathie ist unspezifisch und wird nur in vermehrtem Maße bei Diabetes mellitus angetroffen.

Aus der Diskussion des gestellten Themas ergeben sich weitere Punkte, so:

- 4.4. War die Untersuchungsmethodik geeignet Mikroaneurysmen auch an anderen Organen darzustellen, oder sie mit genügender Sicherheit auszuschließen ?

Weder mit der Perfusionstechnik und Gefäßauf-  
füllung mit Barium-Sulfat noch am histologi-  
schen Schnittpräparat gelingt eine Analyse  
aller Gefäßabschnitte eines Organs. Mit Anwen-  
dung beider Methoden wird die Aussagefähig-  
keit indes merklich erhöht. Mikroaneurysmen  
in der Retina sind qualitativ in der Größen-  
ordnung bis zu ca. 200 anzutreffen; das ent-  
spräche auf das Gesamtvolumen der Retina  
(43 mm<sup>3</sup>) bezogen maximal 4 Mikroaneurysmen pro  
mm<sup>3</sup> Netzhaut-Gewebe. Die an anderen Organen  
untersuchten Gewebevolumen lagen bei 1 bis  
10 cm<sup>3</sup> und sind somit um den Faktor 10<sup>3-4</sup>  
höher; zumindest quantitativ wurde eine sehr  
viel größere Gewebemenge auf Mikroaneurysmen  
durchgesehen und hiermit die Irrtumswahr-  
scheinlichkeit reduziert. Eine weitgehende  
Sicherheit zum Ausschluß von Mikroaneurysmen  
in anderen Organen ist methodisch gegeben.

- 4.5. Warum beschränken sich Mikroaneurysmen nur  
auf das retinale Gefäßsystem und sind nicht  
an anderen Augenabschnitten (Uvea, Bindehaut)  
bzw. im phylogenetisch und funktionell eng  
verwandten Hirngewebe anzutreffen ?

Die Frage, warum Mikroaneurysmen nur an der Retina, nicht in weiteren Augengeweben, aber auch nicht im Hirngewebe auftreten, ist mehr spekulativ zu beantworten. Mikroaneurysmen können auch klinisch (Spaltlampenmikroskop) und fluoreszenz-angiographisch nicht an anderen Augengeweben nachgewiesen werden, was auch mit histopathologischen Untersuchungen an diesen Strukturen übereinstimmt. Subunguale Mikroaneurysmen wurden beschrieben (siehe S. 87), aber später nicht mehr erwähnt und auch nicht morphologisch verifiziert. Auffällig ist, daß Mikroaneurysmen sich nicht an proliferierenden Gefäßen, die von der Netzhaut ausgehend sich in den Glaskörper erstrecken, anzutreffen sind. Es findet sich in der Literatur die Schilderung nur eines Mikroaneurysmas an einem intravitrealen Gefäß in Form einer mehr bullösen Auftreibung, die jedoch nicht an ein Mikroaneurysma denken läßt.

Wird man eine Wandeigentümlichkeit der retinalen Kapillaren verantwortlich machen können? Die retinalen Kapillaren unterscheiden sich nicht von Kapillaren, es sei den über ihren Endothelzellreichtum. Die in dem Glaskörper hinein proliferierenden Kapillaren und Arterio-

len weisen übrigens einen hiervon abweichenden Aufbau auf; ihr Endothel ist gefenstert.

Käme somit ein rein "retinaler Faktor" für das Entstehen von Mikroaneurysmen infrage ? Rein hypothetisch muß ein solcher Faktor angenommen werden, der bei Diabetes mellitus zur Bildung von Mikroaneurysmen führen kann. Sind es Stoffwechselbesonderheiten ?

In jüngster Zeit wird diskutiert, ob die Mikroaneurysmen auf frustrane Kapillaraussprossungen zurückzuführen sind und somit den echten Aneurysmen nicht gleichzusetzen sind. Es bleibt selbst bei Änderung im Wandel der Vorstellungen zur Pathogenese dieser Erkrankung, daß die Mikroaneurysmen nur in der Netzhaut anzutreffen sind, und der ätiologische Faktor hierfür ortsspezifisch über die Netzhaut gegeben sein muß.

Auf die Frage, weshalb es zur unterschiedlichen Ausprägung der Retinopathia diabetica an beiden Augen kommen kann, auch, weshalb bei Myopie am myopen Auge im allgemeinen diese

Gefäßerkrankungen geringer ausgeprägt sind und auch bei einseitiger Linsenlosigkeit, - auf diese Probleme soll nicht eingegangen werden. Sie lassen jedoch auch auf mögliche retinale Besonderheiten schließen.

## V. SCHLUSSFOLGERUNG

Das Studium der Literatur sowie Vergleichsuntersuchungen an 20 Sektionsfällen lassen erkennen, daß die Mikro- und Makroangiopathie bei Diabetes mellitus ein generalisiertes Geschehen ist. In der Entstehung der diabetischen Angiopathie stellt die Mikroangiopathie den entscheidenden Faktor. Am Auge - und zwar nur an der Netzhaut - finden sich morphologisch diabetes-spezifische Gefäßveränderungen. An den übrigen untersuchten Organen ist das Charakteristikum der diabetischen Angiopathie das Ausmaß der Mikroangiopathie und ihre Generalisierung, nicht aber der histopathologische Charakter der Gefäßwandveränderung. Die diabetische Retinopathie ist keine das Auge isoliert befallende Gefäßerkrankung, sondern eingefügt in die systemisch auftretende Angiopathie bei Diabetes mellitus und in der Regel das klinisch erkennbare Frühsymptom des Gefäßprozesses.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird der Frage nachgegangen, ob die Retinopathia diabetica (Rd) für das Auge organspezifisch ist. Zugrunde liegen Untersuchungen an 20 Sektionen mittels der Perfusions- und Aufhellungsmethode (Barium-Sulfat) an Hirn, Niere, Herz und Muskel, sowie der Perfusions-Digestionsmethode am Auge. Zusätzlich wurden Routinefärbungen (HE, v.G., PAS) von Schnittpräparaten (Paraffin-Einbettung) durchgeführt.

Mit großer Wahrscheinlichkeit ist die Rd organspezifisch durch die Bildung von Mikroaneurysmen; diese ließen sich nicht in anderen Organen nachweisen. Die Rd stellt kein isoliertes Krankheitsbild dar und ist stets mit Gefäßveränderungen anderer Organe korreliert. Die Gefäßveränderungen an anderen Organen mit Basalmembranverdickung, Mikro- und Makroangiopathie, sind in ihrem histologischen Aufbau nicht diabetes-spezifisch, charakteristisch jedoch ist das Ausmaß dieser Gefäßveränderungen bei Diabetes mellitus.

Für das Auftreten von Mikroaneurysmen nur am Auge werden bislang nicht bekannte Besonderheiten der Netzhaut verantwortlich gemacht (Stoffwechselbesonderheiten?). Möglichkeiten und Grenzen der Untersuchungsmethodik wurden diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN, A.C. (1941):  
So-called intercapillary Glomerulosklerosis - a lesion associated with diabetes mellitus. Morphogenesis and Significance.  
Arch.Path. 32:33
2. ARONSON, S.M. (1973):  
Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus.  
J.Neuropathol. Ex.Neurol. 32:183-196
3. ASHTON, N. (1949):  
Vascular changes in diabetes with particular reference to the retinal vessels.  
Brit.J.Ophthal. 33, 407
4. ASHTON, N. (1958):  
Diabetic Microangiopathy.  
Arch.Ophthal. Vo. 8, 1 (Karger, Basel-New York)
5. ASHTON, N. (1963)  
Studies of retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies.  
Brit.J.Ophthalmol. 47, 521
6. ASHTON, N., OLIVEIRA, F. de (1966):  
Nomenclature of pericytes, intramural, extramural.  
Brit.J.Ophthal. 50, 119
7. ASHTON, N. (1974):  
Vascular basement membrane changes in diabetic retinopathy.  
Brit.J.Ophthal. 58, 344

8. BALLANTYNE,A.J. (1946):  
The state of the retina in diabetes mellitus.  
Tr.Ophth.Soc. U.K. 66, 503-543
9. BELL,E.T. (1942):  
Renal lesions in diabetes mellitus.  
Amer.J.Path. 18, 744
10. BELL,E.T. (1952):  
A postmortem study of vascular disease in diabetes mellitus.  
Arch.Path. 53:444-455
11. BERKOW,J.W., SHUGARMAN,R.G., MAUMENEE,A.E., et al. (1965):  
A retrospective study of blind diabetic patients.  
J.A.M.A., 193, 867
12. BERTRAMS,J., SODOMANN,P., GRIES,F.A., SACHSSE,B.,  
JAHNKE,K. (1981)  
Dtsch.Med.Wschr. 106, 927-932
13. BISCHOF,A. (1974):  
Neurologische Erkrankungen bei Diabetes mellitus.  
In: MEHNERT,H.K., SCHÖFFLING,K. (hr-g.): Diabetologie  
in Klinik und Praxis.  
Thieme-Verlag, Stuttgart.
14. BLOODWORTH, jr. J.M.B. (1963):  
Diabetic micro-angiopathy.  
Diabetes 12, 99
15. BLOODWORTH, jr. J.M.B. (1978):  
A re-evaluation of diabetic glomerulosclerosis 50 years  
after the discovery of insulin.  
Human.Path.Vol. 9, 4:439

16. BLUMENTHAL, H.T., MORRIS, A., GOLDENBERG, S. (1960):  
A study of lesions of the intramural coronary artery  
branches in diabetes mellitus.  
Arch.Path. 70: 27/13-41/27
17. BOISEN-MØLLER, F., FRØMBAECK, P., ROSTGAARD, J. (1963):  
Light microscopic study of gastrointestinal and skin  
capillaries in diabetes mellitus.  
Diabetes, 12:249
18. CAIRD, F.J., BURDITT, A.F., DRAPER, E.J. (1968):  
Diabetic retinopathy. A further study of prognosis for  
vision.  
Diabetes 17:121
19. CERLETTI, U. (1919):  
Gefäßvermehrung im Zentralnervensystem.  
Nissls histol.histopatholog. Arbeiten, 4, 1.
20. COGAN, D.G., TOUSSAINT, D., KUWABARA, T. (1961):  
Retinal vascular pattern IV.  
Diabetic Retinopathy.  
Arch.Ophthal. 66, 366
21. CRAIGHEAD, J.E. (1978):  
Current views on the etiology of insulin dependent  
diabetes mellitus.  
New Engl.J.Med. 299, 1439
22. CRAIGHAED, J.E., STEINKE, J. (1971):  
Diabetes mellitus-like syndrome in mice infected with  
encephalomyocarditis virus.  
Amer.J.Path. 63:119
23. CREUTZFELDT, W., FREDRICHS, H., MALSCH, D., MOENCH, A. (1959):  
Experimentelle Untersuchungen zur Auswirkung einer Nieren-  
schädigung auf den Diabetes mellitus.  
Naunyn-Schmid, Arch.exper.Path.Pharmak. 236:392

24. DANA,M.D., NORTON,E.W.D., MYERS,F.L. (1980):  
The Airlie classification of diabetic retinopathy.  
In: Treatment of diabetic retinopathy (Ed.)  
GOLDBERG,M.F., FINE,St.L., US Public Health Service  
Publication, 7 (1969)
25. DOLENEK,A., TAKAC,A. (1966):  
Atlas der Retinopathia diabetica.  
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart
26. EPSTEIN,F.H. (1977):  
Stadien des Diabetes mellitus - Zusammenhänge mit  
Angiopathien.  
In: ALEXANDER,K. und CACHOVAN,M. (Hrsg.): Diabetische  
Angiopathien. Witzstock, Baden-Baden, S.9
27. FACTOR,S.M., OKUN,E.M., MINASE,T. (1980):  
Capillary microaneurysms in the human diabetic heart.  
The New England Journal of Medicine, 14, 384
28. FAGERBERG,S.E. (1959):  
Diabetic Neuropathy.  
Acta. med.scand. 164. Suppl. 1:345
29. FRIEDENWALD,J.S. (1949):  
A new approach to some problems of vascular disease.  
The Jackson Memorial Lecture.  
Am.J.Ophthal. 32, 487-498
30. FRIEDENWALD,J.S. (1950):  
Diabetic Retinopathy.  
Am.J.Ophthal. 33, 1187
31. GOEBEL,F.D. (1978):  
Klinische und morphologische Untersuchungen zur Frage der  
diabetischen Mikroangiopathie bei Patienten mit primärem  
und sekundärem Diabetes mellitus.  
Habilitationsschrift an der Med.Fak. der Ludwig-Maximilians-  
Universität München, 1978

32. GREITE, J.H. (1975):  
Fluoreszenz-angiographische Kriterien zur Beurteilung  
der Retinopathia diabetica.  
Habilitationsschrift an der Ludwig-Maximilians-  
Universität München
  
33. GREITE, J.H., LUND, O.-E. (1979):  
Gesichtsfeld bei Retinopathia diabetica. Untersuchungen  
mit dem automatisierten Perimeter "Octopus".  
Ber.Dtsch.Ophthal.Ges., 76, 371-377.  
J.F. Bergmann, München, 1979
  
34. HALL, G.F.M. (1952):  
The significance of atheroma of the renal arteries in  
KIMMELSTIEL-WILSON's syndrome.  
J.Path.Bact., 64:103
  
35. HASSLER, O. (1965):  
Vascular changes in senile brains (a microangiographic  
study).  
Acta Neuropath. 5, 40-53
  
36. HENKIND, P. (1973)  
Diabetic Retinopathy: Pathology.  
International Diabetes Federation Bruxelles
  
37. HILD, R. (1977):  
Klinik der diabetischen Makroangiopathie.  
In: ALEXANDER, K. und CACHOVAN, M. (Hrsg.):  
Diabetische Angiopathien, S.150. Witzstock, Baden-Baden
  
38. HUCKEL, H. (1938):  
Eigenartige Glomerulusveränderungen bei benigner Nephro-  
sklerose.  
Verh.Dtsch.Path.Ges., 31:392

39. JOSLIN, E.O., ROOT, H.F., WHITE, P., MARBLE, A.G. (1959):  
The treatment of diabetes mellitus.  
Kingston, London
40. KIMMELSTIEL, P., WILSON, C. (1936):  
Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney.  
Amer.J.Path. 12:83
41. KIMMELSTIEL, P., KIM, O.J., BERES, J. (1962):  
Studies on renal biopsy specimens with the aid of  
electron microscope.  
Amer.J.Clin.Path. 38, 270
42. KIMMELSTIEL, P. (1968):  
Diabetic Nephropathy.  
In: BECHER, L., HUEBER, E.P.B. (Hrsg.):  
Structural basis of renal disease, New York
43. KUHLMANN, H. (1974):  
Nierenkrankheiten bei Diabetes mellitus.  
In: MEHNERT, H. und SCHÖFFLING, K. (Hrsg.): Diabetologie  
in Klinik und Praxis.  
Thieme-Verlag, Stuttgart.
44. KUWABARA, T., COGAN, D.G. (1960):  
Studies of retinal vascular patterns. Part I: Normal  
Architecture.  
Arch.Ophthal. 64, 904.
45. LEDET, T., NEUBAUER, J.B., CHRISTENSEN, N.J., LUNDBAEK, K. (1979):  
Diabetic Cardiopathy.  
Diabetologia 16:207
46. LINDNER, J. (1977):  
Pathomorphologie der diabetischen Makroangiopathie.  
In: ALEXANDER, K. und CACHOVAN, M. (Hrsg.): Diabetische  
Angiopathien S. 91,  
Witzstock, Baden-Baden

47. LUND, O.-E. (1977):  
Klinik der diabetischen Retinopathie.  
In: Diabetische Angiopathien,  
K.ALEXANDER, M.CACHOVAN, Hrsg.  
Witzstrock-Verlag, Baden-Baden, 1977
48. MOGENSEN, C.E. (1976):  
Renal function changes in diabetes.  
Diabetes 25:872
49. MORRIS, A., BARON, E.K., GOLDENBERG, S. (1962):  
An autopsy study of cerebrovascular accident in  
diabetes mellitus.  
Circulation 25:663-673
50. NOTKINS, A.L. (1980):  
Ursachen des Diabetes.  
Spektrum d.Wissenschaft, 1980, Heft 1
51. PAPASPYROS, N.S. (1964):  
The history of diabetes mellitus.  
Thieme-Verlag, Stuttgart, S.7
52. PORSTMANN, W., WIESE, J. (1954):  
Die Retinopathie im Rahmen der diabetischen Angiopathie.  
Klin.Mbl.Augenheilk. 125, 336-354
53. RESKE-NIELSEN, E., LUNDBAEK, K., et al. (1965):  
Pathological changes in the central and peripheral  
nervous system of young long-term diabetics.  
Diabetologica, 1:233-241
54. SCHAPER, W. (1971):  
The collateral circulation of the heart.  
Amsterdam: North Holland Publishing, 5-18
55. SCHLIACK, V. (1971):  
Die Verbreitung des Diabetes mellitus: Häufigkeit und Vor-  
kommen in Europa und Amerika.  
In: OFEIFFER, E.F. (Ed.): Handbuch des Diabetes mellitus,  
Bd. II, S.333-359, F.J.Bergmann-Verlag, München

56. SCHNEIDER, K.W. (1977):  
Koronarographische Befunde bei Diabetikern.  
In: ALEXANDER, K., CACHOVAN, M. (Hrsg.): Diabetische  
Angiopathien, S.137. Witzstock, Baden-Baden.
57. SIPERSTEIN, M.D., UNGER, P.H., MADISON, L.L. (1968):  
Studies of muscle capillary basement membranes in normal  
subjects, diabetic and prediabetic patients.  
J.Clin.Invest. 47:1973
58. SPIELMEYER, W. (1922):  
Histopathologie des Nervensystems, Bd. I, 222.  
Springer-Verlag, Berlin, 1922
59. SPUHLER, O., ZOLLINGER, H.K. (1943):  
Die diabetische Glomerulosklerose.  
Dtsch.Arch.Klin.Med. 196:321
60. STEHBENS, W.E. (1972):  
Pathology of the cerebral blood vessels.  
The C.V. Mosby Comp. St. Louis
61. STEINKE, J., TAYLOR, W. (1974):  
Viruses and the etiology of diabetes.  
Diabetes 23, 631
62. THOMSEN, A.C. (1965):  
The kidney in diabetes mellitus.  
E. Munksgaard.
63. WAHL, P., DEPPERMAN, D. (1972):  
Die diabetische Mikroangiopathie.  
Diagnostik, " 349-352
64. WALLON, J.H.L., GELDNER, P.S. (1980):  
Endothelial fenestrae in proliferative diabetic  
retinopathy.  
Invest.Ophthalmol. Vis.Sci. Vol 19, Nr.10:1176

65. WILLIAMSON, J.R., KILO, C. (1977):  
Current status of capillary basement membrane disease  
in diabetes mellitus.  
Diabetes, 26:65
66. WOLTER, J.R. (1959):  
Pathology of the cotton-wool-spot.  
Amer.J.Ophthal. 48, 473
67. YANOFF, M. (1966):  
Diabetic Retinopathy.  
New England J.Med. 274:1344
68. YODAIKEN, R.E., PARDO, V. (1975):  
Diabetic Capillaropathy.  
Human.Path. 6, 4:455
69. ZOLLINGER, H.V. (1966):  
Niere und ableitende Harnwege.  
In: DOERR, W., UEHLINGER, E. (Hrsg.): Spezielle  
pathologische Anatomie.  
Springer-Verlag

| Sektions- | Nr. | Geschlecht | Alter | Gewicht/kg | Größe/cm | RR syst./mmHg | Diabetesdauer/<br>Jahre | Therapie | Herzgewicht/g | Todesursache | klin. RD be-<br>kannt | klin. Polyneuro-<br>pathie bekannt | klin. Nierenin-<br>suffizienz | ASK | CSK | Herz | Hirn-Perfusion | Auge | Muskel | Niere | MA | P21 | BM | Ex | Knäuel | Muskel- |
|-----------|-----|------------|-------|------------|----------|---------------|-------------------------|----------|---------------|--------------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------|-----|-----|------|----------------|------|--------|-------|----|-----|----|----|--------|---------|
|           |     |            |       |            |          |               |                         |          |               |              |                       |                                    |                               |     |     |      |                |      |        |       |    |     |    |    |        |         |
| 758/80    |     | ♀          | 44    | 42         | 148      | 220           | 15                      | I        | 280           | Z            | -                     | -                                  | -                             | 2   | 2   | x    | x              | x    | x      | x     | +  | -   | +  | -  | -      | -       |
| GH 8/81   |     | ♂          | 52    | 76         | 166      | 200           | 14                      | I        | 610           | HKV          | +                     | -                                  | +                             | 3   | 3   | x    | x              | x    | x      | x     | +  | -   | +  | -  | -      | +       |
| GH 20/81  |     | ♂          | 46    | 68         | 175      | 200           | 14                      | I        | 720           | MI           | -                     | -                                  | +                             | 3   | 3   | x    | x              | x    | x      | x     | +  | +   | +  | -  | -      | +       |
| 47/81     |     | ♂          | 65    | 73         | 175      | 180           | 2                       | I        | 130           | GI           | -                     | +                                  | -                             | 3   | 3   | x    | ø              | x    | x      | x     | x  | -   | -  | +  | -      | -       |
| GH 50/81  |     | ♀          | 72    | 81         | 169      | 150           | 10                      | I        | 540           | MI           | +                     | +                                  | -                             | 3   | 3   | ø    | ø              | x    | x      | x     | +  | -   | +  | -  | -      | -       |
| 62/81     |     | ♂          | 69    | 53         | 170      | 130           | 20                      | I        | 350           | HKV          | -                     | -                                  | -                             | 2   | 2   | x    | ø              | x    | x      | x     | +  | -   | +  | -  | -      | -       |
| GH 54/81  |     | ♂          | 79    | 61         | 163      | 150           | 5                       | I        | 500           | HKV          | -                     | -                                  | -                             | 3   | 3   | x    | x              | ø    | x      | x     | x  | ø   | ø  | ø  | ø      | -       |
| GH 60/81  |     | ♂          | 67    | 56         | 167      | 200           | 18                      | S        | 780           | HKV          | +                     | -                                  | +                             | 3   | 3   | x    | x              | x    | x      | x     | +  | +   | +  | -  | -      | +       |
| 81/81     |     | ♀          | 77    | 51         | 168      | 200           | 1                       | S        | 530           | L            | -                     | -                                  | -                             | 3   | 3   | x    | ø              | x    | x      | x     | x  | -   | -  | -  | -      | -       |
| GH 114/81 |     | ♂          | 64    | 112        | 172      | 170           | 15                      | I        | 830           | HKV          | +                     | +                                  | +                             | 3   | 2   | x    | x              | x    | x      | x     | +  | +   | -  | +  | -      | -       |
| 121/81    |     | ♂          | 79    | 68         | 161      | 140           | 16                      | D        | 500           | HKV          | -                     | +                                  | -                             | 3   | 3   | x    | ø              | x    | x      | x     | +  | -   | +  | -  | -      | -       |
| GH 123/81 |     | ♂          | 27    | 80         | 188      | 150           | 4                       | I        | 400           | S            | -                     | -                                  | -                             | 0   | 0   | x    | x              | x    | x      | x     | -  | -   | -  | -  | -      | -       |
| 128/81    |     | ♀          | 73    | 76         | 160      | 160           | 3                       | I        | -             | S            | -                     | -                                  | -                             | 1   | 1   | x    | x              | x    | x      | x     | -  | +   | -  | -  | -      | -       |
| 144/81    |     | ♂          | 77    | 46         | 168      | 120           | 10                      | I        | 500           | MI           | -                     | -                                  | -                             | 2   | 2   | x    | x              | x    | x      | x     | -  | -   | +  | +  | -      | -       |
| 178/81    |     | ♂          | 73    | 79         | 170      | 160           | 1                       | S        | 750           | CA           | -                     | -                                  | -                             | 2   | 1   | x    | x              | x    | x      | x     | -  | -   | -  | -  | -      | +       |
| GH 181/81 |     | ♀          | 67    | 68         | 160      | 240           | Tage                    | I        | 630           | Z            | -                     | -                                  | +                             | 3   | 3   | x    | x              | x    | x      | x     | -  | -   | -  | -  | -      | -       |
| GH 223/81 |     | ♂          | 65    | 72         | 170      | 180           | 1                       | D        | 650           | An           | -                     | -                                  | -                             | 2   | 2   | ø    | x              | x    | x      | x     | -  | +   | -  | -  | -      | -       |
| GH 224/81 |     | ♂          | 59    | 55         | 172      | 120           | 4                       | K        | -             | HKV          | +                     | +                                  | -                             | 1   | ø   | x    | x              | x    | x      | x     | -  | +   | +  | -  | -      | -       |
| GH 239/81 |     | ♀          | 79    | 46         | 153      | 130           | 9                       | S        | 340           | HKV          | -                     | -                                  | -                             | 3   | 3   | x    | x              | x    | x      | x     | -  | -   | -  | -  | -      | -       |
| 251/81    |     | ♀          | 71    | 55         | 155      | 180           | 10                      | I        | 320           | MI           | -                     | -                                  | -                             | 3   | 2   | ø    | x              | x    | x      | x     | +  | -   | -  | +  | -      | -       |

Zeichenerklärung

|                               |                                           |                       |                |
|-------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|----------------|
| I = Insulin                   | Z = Zentral                               | ASK = Arteriosklerose | o = keine      |
| S = Sulfonylharnstoffderivate | HKV= Herzkreislaufversagen                | CSK = Coronarsklerose | 1 = gering     |
| D = Diät                      | MI = Myocardinfarkt                       |                       | 2 = mittel     |
| K = keine Therapie            | S = Septisch                              | ø = fehlt             | 3 = hochgradig |
| R = Rinde                     | GI = Gastroint.Blutung                    | x = perfundiert       |                |
| M = Mark                      | An = Aneurysmablutung                     |                       |                |
| C = "Cerletti"-Gefäße         | CA = Herzmetastase eines Schilddrüsen-CA. |                       |                |
| - = negativer Befund          | L = Lungenembolie                         |                       |                |
| +                             |                                           |                       |                |

Tabelle 14:

Gesamttabelle aller klinische Befunde



| Exaktions - Nr. | Geschlecht | Diabetesdauer/<br>in Jahren | Funduskopie | MA | PZ↓ | BM↑ | Ex |
|-----------------|------------|-----------------------------|-------------|----|-----|-----|----|
| 758/80          | ♀          | 15                          | -           | +  | -   | +   | -  |
| GH 8/81         | ♂          | 14                          | +           | +  | -   | +   | -  |
| GH 20/81        | ♂          | 14                          | -           | +  | +   | +   | -  |
| 47/81           | ♂          | 2                           | -           | -  | -   | +   | -  |
| GH 50/81        | ♀          | 10                          | +           | +  | -   | +   | -  |
| 62/81           | ♂          | 20                          | -           | +  | -   | +   | -  |
| GH 54/81        | ♂          | 5                           | -           | ∅  | ∅   | ∅   | ∅  |
| GH 60/81        | ♂          | 18                          | +           | +  | +   | +   | -  |
| 81/81           | ♀          | 1                           | -           | -  | -   | -   | -  |
| GH 114/81       | ♂          | 15                          | +           | +  | +   | -   | +  |
| 121/81          | ♂          | 16                          | -           | +  | -   | +   | -  |
| GH 123/81       | ♂          | 4                           | -           | -  | -   | -   | -  |
| 128/81          | ♀          | 3                           | -           | -  | +   | -   | -  |
| 144/81          | ♂          | 10                          | -           | -  | -   | +   | +  |
| 178/81          | ♂          | 1                           | -           | -  | -   | -   | -  |
| GH 181/81       | ♀          | Tage                        | -           | -  | -   | -   | -  |
| GH 223/81       | ♂          | 1                           | -           | -  | +   | -   | -  |
| GH 224/81       | ♂          | 4                           | +           | -  | +   | +   | -  |
| GH 239/81       | ♀          | 9                           | -           | -  | -   | -   | -  |
| 251/81          | ♀          | 10                          | -           | +  | -   | -   | +  |

In 5 Fällen ( GH 8/81, GH 50/81, GH 60/81, GH 114/81, GH 224/81 ) lagen ophthalmoskopische Befunde mit Punktblutungen, MA und Exsudaten vor. In einem Fall konnten die Perfusion und Histopathologie nicht erfolgen ( GH 54/81 ).

Zeichenerklärung:

MA = Mikroaneurysmen

PZ↓ = Perizytenverlust

BM↑ = Ciliarkörperbasalmembranverdickung

Ex = Exsudate

Tabelle 15: Übersicht über die Befunde des Digestionsverfahrens und der Standardfärbungen



Für die freundliche Überlassung des Themas und  
Beratung wird Herrn Professor Dr.M. EDER herzlich  
gedankt.

Herrn Dr.J. MÜLLER-HÖCKER sowie Herrn Priv.Doiz.  
Dr.A.KAMPIK sei Dank gesagt für fachliche Anregungen.



## LEBENS LAUF

Am 24.7.1958 wurde ich in Bonn als Tochter des Augen-  
arztes Dr.med. Otto-Erich Lund und seiner Ehefrau Dr.  
med. Berti, geb. Jacobi, geboren.

1964 übersiedelten meine Eltern nach Essen, wo ich die  
Volksschule besuchte. 1968 zogen wir nach München. Dort  
legte ich 1977 mein Abitur an einem neusprachlichen Gym-  
nasium ab.

Im Wintersemester 1977 nahm ich das Studium der Medizin  
an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf.  
Ein Semester absolvierte ich an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Wien.

Meine Prüfung legte ich in München ab.

Susanne Lund









